Best Available Copy

WO 2005/028438

PCT/JP2004/013768

10/574087

明細書

IAP5 Rec'd PCT/PTO 21 MAR 2006

新規ピペリジン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、新規ピペリジン誘導体や、新規ピペリジン誘導体を有効成分として含有するヒスタミンH3受容体アンタゴニストや、代謝系疾患、循環器系疾患、中枢及び末梢神経系疾患の予防剤又は治療剤に関する。

背景技術

- 哺乳動物をはじめとする生物において、生理学的に活性な内因性因子であるヒスタ [0002] ミンは、神経伝達物質として機能し、広範囲にわたる薬理活性を有することが明らか となっている(例えば、Life Science, 17, 503, (1975)参照。)。 免疫組織化学的研究に より後視床下部の結節乳頭核にヒスタミン作動性(産生)細胞体が存在し、また、ヒス タミン神経繊維が脳内の非常に広い範囲にヒスタミンを投射していることが明らかとな っており、ヒスタミンが多様な薬理作用を有することの裏付となっている(例えば、 - Journal of Comprehensive Neurology, 273, 283参照。)。 後視床下部の結節乳頭核 におけるヒスタミン作動性神経の存在は、脳機能においてヒスタミンが特に視床下部 の機能(睡眠、覚醒リズム、内分泌、摂食・摂水行動、性行動など)に関連する生理 機能の制御に重要な役割を果たしていることを示唆している(例えば、Progress in Neurobiology, 63, 637, (2001)参照。)。覚醒状態の維持に関連する脳の領域、例え ば大脳皮質へのヒスタミンの投射が存在することは、ヒスタミンが覚醒状態又は覚醒 ー睡眠のサイクルの調整の役割を有することを示唆する。海馬又は扁桃様複合体の ような多くの辺縁構造に対するヒスタミンの投射が存在することは、ヒスタミンが自律神 経の調節、情緒、動機付けられた行動の制御及び学習・記憶過程での役割を有する ことを示唆する。
- [0003] 一方、ヒスタミンは、産生細胞より放出されると細胞膜表面上又は標的細胞内の受容体と称される特定の高分子と作用することによりその薬理作用を発揮し、種々の身体機能の調整を行っている。これまでに4種のヒスタミン受容体(H1~H4)が見出されている。特に、中枢及び末梢の神経機能に関与するヒスタミン受容体として、ヒスタ

ミンH3受容体の存在が種々の薬理学・生理学的研究により示されてきたが(例えば 、Trends in Pharmacological Science, 8, 24, (1986)参照。)、近年になり、ヒト及び齧 歯類ヒスタミンH3受容体遺伝子が同定され、その存在が明らかとされた(例えば、 Molecular Pharmacology, 55, 1101, (1999)参照。)。 ヒスタミンH3受容体は中枢又は 末梢神経細胞のシナプス前膜に存在して自己受容体として機能し、ヒスタミンの放出 を制御するとともに、他の神経伝達物質の放出をも制御することが示されている。即 ち、ヒスタミンH3受容体作動薬、又は拮抗薬若しくは逆作動薬(いわゆるアンタゴニ・ スト)は、神経終末からのヒスタミン、ノルアドレナリン、セロトニン、アセチルコリン又は ドーパミンなどの遊離調整を行っていることが報告されている。例えば、(R)-(α)-メチルヒスタミンのような作動薬によりこれら神経伝達物質の放出は抑制され、またチ オペラミド(Thioperamide)のような拮抗剤あるいは逆作動性薬によりこれら神経伝達 物質の放出が促進される(例えば、Trends in Pharmacological Science, 19, 177, (1998)参照。)。最近の研究により、ヒスタミンH3受容体は受容体発現細胞・組織又 は発現細胞・組織由来の膜画分において、更には生体内において非常に高い恒常 的活性(内因性作動性因子、例えば、ヒスタミンが不在の状態で観察される活性)を 有することが示されている(例えば、Nature, 408, 860参照。)。これらの恒常的活性は 、拮抗薬若しくは逆作動薬により抑制されること、例えば、チオペラミド或いはシプロ キシファンにより、恒常的な自己受容体活性が抑制され、その結果、神経終末よりの 神経伝達物質の放出、例えばヒスタミンの放出・遊離が促進されることが報告されて いる。

[0004] かかるヒスタミンH3受容体が有する作用を知るため種々の研究がなされており、ラット動物実験において、ヒスタミン合成酵素(ヒスチジンデカルボキシラーゼ)の高度な選択的阻害剤が覚醒を阻害することから、ヒスタミンH3受容体が行動的覚醒を調整する上で機能していることが示されている。また、ネコにおいて、ヒスタミンH3受容体の作動薬である(R)ー(α)ーメチルヒスタミンは、深い徐波の睡眠を増加させ(例えば、Brain Research, 523, 325, (1990)参照。)、逆に、ヒスタミンH3受容体の拮抗薬若しくは逆作動薬であるチオペラミドは、用量依存的に覚醒状態を増加させ、徐波及びレム睡眠を減少させることが明かにされ(Science, 48, 2397, (1991)参照。)、ヒスタミン

H3受容体が覚醒ー睡眠の調整に関与していること、選択的ヒスタミンH3受容体の 作動薬又は、拮抗剤若しくは逆作動薬が睡眠障害の治療に有用である可能性が示 唆されている。更に、ラット動物実験において、脳室内にヒスタミンを投与することによ り摂食行動が抑制されることから、ヒスタミンが摂食行動調整に関与していることが示 唆され (例えば、Research, 793, 279, (1998)参照。)、チオペラミドが、用量依存的に 摂食行動を抑制し、また、脳内ヒスタミンの遊離を促進することが明かにされている(例えば、Life Science, 69, 469, (2001)参照。)ことから、ヒスタミンH3受容体が摂食行 動調整に関与していること、ヒスタミンH3受容体の拮抗剤又は逆作動薬が摂食障害 ・肥満・糖尿病・やせ・高脂血症等の代謝系疾患の予防又は治療に有用である可能 性が示唆されている。また、ラット動物実験において、ヒスタミンH3受容体の作動薬 である(R) - (α) -メチルヒスタミンの投与は、基礎拡張期血圧を用量依存的に低 下させ、これらの作用はヒスタミンH3受容体の拮抗薬又は逆作動薬であるチオペラミ ドにより拮抗されることが明かにされている(例えば、Journal of Physiology and Pharmacology, 49, 191, (1998)参照。)ことから、ヒスタミンH3受容体が、血圧、心拍、 心臓血管の拍出量の調整に関与していること、ヒスタミンH3受容体の作動薬、又は 拮抗剤若しくは逆作動薬が、高血圧・各種心疾患等の循環器系疾患の予防又は治 療に有用であることの可能性が示唆される。

[0005] また、ラット動物実験において、ヒスタミンH3受容体の作動薬である(R) - (α) - メチルヒスタミンの投与は、対物認識テスト及び受動退避テストにおける対物認識力・学習効果を低下させ、一方、ヒスタミンH3受容体の拮抗薬又は逆作動薬であるチオペラミドの投与は、スコポラミン誘発健忘症試験において、同薬剤による健忘を、用量依存的に軽減させることが報告されており(例えば、Behavioural Brain Research, 104, 147, (1999)参照。)、これらのことから、ヒスタミンH3受容体の拮抗剤又は逆作動薬が、記憶・学習障害を伴う各種疾患、例えばアルツハイマー病・パーキンソン病或いは注意欠陥・多動性症等の予防又は治療に有用である可能性が示唆される。更に、マウス動物実験において、ヒスタミンH3受容体の拮抗薬又は逆作動薬であるチオペラミドは、電撃刺激により誘導される痙攣や、ペンチレンテトラゾール(PTZ)により誘発されるてんかん様発作を用量依存的に抑制することが明かにされており(例

えば、European Journal of Pharmacology, 234, 129, (1993)、

Pharmacology, Biochemistry and Behavor, 68, 735, (2001)参照。)、ヒスタミンH3受容体の拮抗薬又は逆作動薬が、てんかん若しくは中枢性痙攣の予防又は治療に有用である可能性が示唆される。また、ヒスタミンH3受容体拮抗薬或いは逆作動薬であるチオペラミドまたはGT-2331は、ナルコレプシー犬の情動脱力発作及び睡眠を減少させる(例えば、Brain Research, 793, 279, (1998)参照)。

これらの知見は、H3受容体が覚醒一睡眠の調整及び睡眠障害を伴う疾患に関与していることを示唆しており、選択的ヒスタミンH3作動薬または拮抗剤、或いは逆作動薬が睡眠障害や睡眠障害を伴う各種疾患(例えば特発性過眠症、反復性過眠症、真性過眠症、ナルコレプシー、睡眠時周期性四肢運動障害、睡眠時無呼吸症候群、概日リズム障害、慢性疲労症候群、レム睡眠障害、老齢者不眠、夜勤勤労者睡眠不衛生、特発性不眠症、反復性不眠症、真性不眠症、うつ病、統合失調症)の治療に有用である可能性があることを示唆する。

ラット動物実験において、ヒスタミンH3受容体拮抗薬或いは逆作動薬であるチオペラミドまたはGT-2331の投与は、学習障害(LD)注意欠陥多動性障害(ADHD)様症状を改善させる(例えば、Life Science, 69, 469, (2001)参照)。

これらの知見は、選択的H3作動薬または拮抗剤、或いは逆作動薬が、学習障害又は注意欠陥他動性障害の治療及び/又は予防に有用である可能性を示唆する。

[0006] ところで、ヒスタミンH3受容体アンタゴニスト及び/又はアゴニストとして、新規イミダゾール誘導体類(例えば、特表平10-501001号公報参照。)や、ヒスタミンH3受容体に拮抗作用を有する4-(4(5)-イミダゾリル)ブチラミジン、2-(4)-イミダゾリルエチルイソチオウレア、これらのNーメチル誘導体を用いた偏頭痛剤、精神安定剤、睡眠剤、麻酔薬、鎮静剤、抗不安剤、抗喘息剤、抗気管支炎剤、抗炎症剤(例えば、特開平6-87742号公報参照。)や、NーメチルーN-(4-(ピペリジン-1-イル)-2-アリールプチル)ベンズアミド誘導体を用いたアレルギー性鼻炎、炎症性腸疾患、喘息、気管支炎、嘔吐の治療に有用なヒスタミン受容体アンタゴニスト(例えば、特表2002-504082号公報参照。)等が知られているが、ピペリジンに窒素含有シカロ環と、特定の窒素含有ヘテロアリール環又はフェニル基が結合した骨格を有する

ピペリジン誘導体がヒスタミンH3受容体アンタゴニストであることは知られておらず、 このピペリジン誘導体が代謝系疾患、循環器系疾患、中枢又は神経系疾患に効能 を有し、特に肥満の改善に対して有効であることは知られていない。

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の課題は、新規ピペリジン誘導体や、これを用いたヒスタミンH3受容体アンタゴニストを提供し、特に肥満に対して有効な副作用が少ない、代謝系疾患、循環器系疾患、中枢又は神経系疾患の予防剤又は治療剤を提供することにある。

[0008] 本発明者は、ピペリジン誘導体がヒスタミンH3受容体に対して拮抗作用又は逆作用を有し、ヒスタミンH3受容体アンタゴニストとなり得ると想定し鋭意研究を行った結果、ピペリジン環に特定の窒素含有シクロ環と、特定の窒素含有ヘテロアリール環又はフェニル基が結合した骨格を有する特定のピペリジン誘導体が代謝系疾患、循環器系疾患、中枢又は神経系疾患を改善する作用を有することを見い出し、本発明を完成するに至った。

[0009] すなわち本発明は、一般式(I)

[0010] [化19]

[式(I)中、 X^1 及び X^2 は独立して窒素原子又はCHを示し、 X^3 は O_s ー(CH_s) を示し(ここで、sは0又は1を示し、mは(m+s)が0又は1~4となる整数を示す。)、Yは、一般式(II)

[0011] [化20]

$$-(0) - L_1 \left(\begin{matrix} Q \\ C \end{matrix} \right)_{k} \left(\begin{matrix} M \end{matrix} \right)_{l} Q_1$$
 ((1))

(式(II)中、j、k又はIは、独立して0又は1を示し、 L_1 は $C1\sim C4$ の低級アルキレン基 又は単結合を示し、Mは酸素原子又は一般式(III)

[0012] [化21]



(式(III)中、R⁰は、水素原子又はC1~C4の低級アルキル基を示す。)で表される基を示し、Q₁は、未置換、又は、シアノ基、水酸基、低級アルキル基(該低級アルキル基は、さらに水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、アリール基、又はヘテロアリールで置換されていてもよい。)、シクロアルキル基、低級アルコキシ基(該低級アルコキシ基は、さらにハロゲン原子で置換されていてもよい。)、ハロゲン原子、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、トリフルオロメチル基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及びアルカノイル基からなる群より選択される置換基を有する、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、縮合していてもよいC3~C9シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、又は縮合していてもよい3員~8員のヘテロ環基(該ヘテロ環基内に、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選択されるへテロ原子を1~3有していてもよい。)を示す(但し、

- 1) Yがアルコキシカルボニル基である場合、又は
- 2)上記一般式(II)で表されるYが、式(II-1)

$$-L_{1}-O-Q_{1} \qquad (II-1)$$

(式(II-1)中、 L_1 及び Q_1 は式(II)における L_1 及び Q_1 と同義の基を示す。)で表される基を示す場合を除く。)。)で表される基を示し、 R^1 及び R^2 は、独立して水素原子、ハ

ロゲン原子、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、低級アルコキシ基、又は2若しくは3のフッ素原子で置換されたアセチル基を示す。]で表される化合物(但し、1-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ー4-(7-カルバモイルー1Hーベングイミダゾールー2-イル)ベンゼン、1-{4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピペリジンー1ーイル}4-(5-シアノー6-オキソーピリジン-2-イル)ベンゼン及び1-{4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル}ー4-(5-シアノー6-オキソーピリジン-2-イル)ベンゼンを除く。)又はその薬学的に許容される塩(請求項1)に関する。

[0013] また、本発明は、一般式(I)中、R¹及びR²が水素原子を示し、X³におけるmが1~3 のいずれかの整数を示し、sが0を示すことを特徴とする請求項1記載の化合物又は その薬学的に許容される塩(請求項2)に関する。

[0014] さらに、本発明は、一般式(II)で表されるYが、一般式(IV)

[0015] [化22]

で表される基を示し、一般式 (IV) 中、 R^3 が水素原子又は低級アルキル基を示し、 R^4 が、一般式 (V)

[0016] [化23]

$$(CH_2)_n$$
 NR^5

[式(V)中、R⁵は、水素原子、低級アルキル基、C3~C8のシクロアルキル基、アラルキル基、又はヘテロアリール基を示し、nは、0又は1~4のいずれかの整数を示す。] で表される基を示すことを特徴とする請求項1又は2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩(請求項3)や、一般式(II)で表されるYが、一般式(IV)

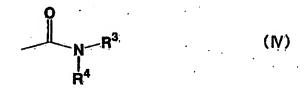
[0017] [化24]

で表される基を示し、一般式(IV)中、 R^3 が水素原子又は低級アルキル基を示し、 R^4 が、一般式(VI)

$$-(CH_2)$$
 $-A$ (VI)

[式(VI)中、Aは、アリール基、ヘテロアリール基、C4~C7のシクロアルキル基とアリール基の縮合双環基、又はC4~C7のシクロアルキル基とヘテロアリール基の縮合双環基を示し、qは、0又は1~3のいずれかの整数を示す。]で表される基を示すことを特徴とする請求項1又は2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩(請求項4)や、一般式(II)で表されるYが、一般式(IV)

[0018] [化25]



で表される基を示し、一般式(IV)中、R³及びR⁴が、互いに結合する窒素原子と一体となった窒素含有ヘテロシクロ環基を示すことを特徴とする請求項1又は2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩(請求項5)に関する。

[0019] また、さらに、本発明は、窒素含有ヘテロシクロ環基が、ピペリジニル基、ピロリジニル基、アゼチジニル基、ホモピペリジニル基、若しくはヘプタメチレンイミニル基の単環基、又はこれらの単環とC4~C7のシクロアルキル基、フェニル基若しくはピリジル基との双環基であることを特徴とする請求項5記載の化合物又はその薬学的に許容される塩(請求項6)や、X¹及びX²が、同時にCHを示し、又はいずれか一方が窒素原子を示すことを特徴とする請求項3~6のいずれか記載の化合物又はその薬学的に許容される塩(請求項7)や、一般式(II)で表されるYが、未置換、又は、低級アル

キル基、低級アルコキシ基、水酸基及びハロゲン原子からなる群より選択される1又は2の置換基を環内に有する、アリール基又は5員若しくは6員のヘテロアリール基(該ヘテロアリール基は、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1~3有する。)を示すことを特徴とする請求項1又は2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩(請求項8)や、X¹及びX²が、同時に窒素原子を示すことを特徴とする請求項8記載の化合物又はその薬学的に許容される塩(請求項9)や、一般式(I)で表されるピペリジン誘導体化合物が、NーメチルーNー(1ーメチルピペリジンー4ーイル)ー4ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(1)、

N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ペンズアミド(2)、

NーメチルーNー(1ーシクロブチルピペリジンー4ーイル)ー4ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(3)、

NーメチルーNー(1ーシクロペンチルピペリジンー4ーイル)ー4ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(4)、

NーメチルーNー(1ーシクロヘキシルピペリジンー4ーイル)ー4ー[4ー(ピペリジン -1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(5)、

NーメチルーNー(1ーシクロヘキシルメチルピペリジンー4ーイル)ー4ー[4ー(ピペリ ジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(6)、

N-メチル-N-[(3R)-1-シクロペンチルピロリジン-3-イル)]-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(7)、

NーメチルーNー[(3S)-1ーシクロペンチルピロリジン-3ーイル)]-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(8)、

NーメチルーNー[(3R)-1ーベンジルピロリジン-3ーイル)]-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1ーイル]ベンズアミド(9)、

NーメチルーNー[(3R)ー1ーベンジルピロリジンー3ーイル)]ー4ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(10)、

N-(ピリジン-4-イル)-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル\ベ

ンズアミド・トリフルオロ酢酸塩(11)、

2-{4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンゾイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン(12)

1-{4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベングイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン(13)

1-{4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベングイル-4-フェニルピペラジン(14)

N-メチル-N-[1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(15)、

NーメチルーNー(チオフェンー2ーイル)メチルー4ー[4-(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(16)、

NーメチルーNーフェネチルー4ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル] ベンズアミド(17)、

 $1-\{4-($ ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベングイル-3-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン(18)

4-{4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベングイルピペリジン-1-イル(19)

NーメチルーNー(1ーメチルピペリジンー4ーイル)-4-[4-(ピロリジン-1ーイル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(20)、

NーメチルーNー(1ーメチルピペリジンー4ーイル)ー4ー[4ー(アゼチジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(21)、

NーメチルーNー(1ーメチルピペリジンー4ーイル) -5-[4-(ピペリジン-1ーイル) ピペリジン-1-イル]ピリジン-2-カルボキサミド(22)、

NーメチルーNー(1ーメチルピペリジンー4ーイル)ー4ー[4ー(4, 4ージフルオロピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(23)、

 $2-[(4-l^2)]$ $2-(4-l^2)]$ $2-(4-l^2)$ $2-(4-l^2)$ $2-(4-l^2)$ $2-(4-l^2)$ $2-(4-l^2)$

2-[(4-ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-(3-ピリジル)ピリミジン

(25)

2-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピリミジン(26)、

2-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-(3, 5-ジクロロフェニル)ピリミジン(27)、

2-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-(2-ナフチル)ピリミジン (28)、

2-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-[4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル]ピリミジン(29)、

1-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-4-(3-ピリジル)ベンゼン(30)、

1-(ピペリジン-1-イルメチル)-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンゼン(31)であることを特徴とする請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩(請求項10)に関する。

[0020] さらに、本発明は、請求項1~10のいずれか記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とするヒスタミンH3アンタゴニスト又はインバースアゴニスト(請求項11)や、請求項1~10のいずれか記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする、肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝等の代謝系疾患、狭心症、急性・うっ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、睡眠障害や睡眠障害を伴う各種疾患、例えば特発性過眠症、反復性過眠症、真性過眠症、ナルコレプシー、睡眠時周期性四肢運動障害、睡眠時無呼吸症候群、概日リズム障害、慢性疲労症候群、レム睡眠障害、老齢者不眠、夜勤勤労者睡眠不衛生、特発性不眠症、反復性不眠症、真性不眠症、電解質異常等の循環器系疾患、過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、アルツハイマー氏病、パーキンソン病、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、てんかん、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患の予防剤又は治療剤(請求項12)や、一般式(Ia)

[0021] [化26]

$$\begin{array}{c|c} R^1 & R^2 \\ \hline & X^1 & N \end{array}$$
 (1a)

[式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 及び R^2 は、上記一般式(I)における X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 及び R^2 とそれぞれ同義の基を示し、 L^1 は脱離基を示す。]で表される化合物と、一般式(IIa)

[式中、Metは、金属原子含有原子団を示し、Y1ºは、上記一般式(II)

[0022] [化27]

$$-(0) - L_1 \begin{pmatrix} 0 \\ C \end{pmatrix}_{k} \begin{pmatrix} M \end{pmatrix}_{l} Q_1 \qquad (11)$$

で表されるYと同義の基、又はそれらの置換基に含まれるアミノ酸、水酸基、カルボキシル基等において保護基を有する基を示す。]で表される化合物とを触媒存在下、 反応させ、一般式(Ib)

[0023] [化28]

$$Y^{1p} = X^{1} \times X^{2}$$

$$(1b)$$

[式中、 X^1 、 X^2 , X^3 、 R^1 及び R^2 は、一般式(Ia)における X^1 、 X^2 , X^3 、 R^1 及び R^2 とそれぞれ同じ基を示し、 Y^{1p} は、一般式(IIa)における Y^{1p} と同じ基を示す。]で表される化合

物とし、必要に応じて、 Y^{1} における官能基の保護基の除去又は変換を行うことを特徴とする、一般式(I-1)

[0024] [化29]

$$\begin{array}{c|c}
R^1 & R^2 \\
\hline
 & X^1 & N
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
X^1 & X^2
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
(i-1) & X^2
\end{array}$$

[式中、 X^1 、 X^2 , X^3 、 R^1 及び R^2 は、一般式(Ib)における X^1 、 X^2 , X^3 、 R^1 及び R^2 と同じ基を示し、Yは一般式(Ib)における Y^{1p} において官能基の保護基を除去又は変換した基を示す。]で表される化合物の製造方法(請求項13)や、一般式(Ic)

[0025] [化30]

$$Y^{1p} = \begin{bmatrix} X^1 & L^2 \\ X^2 & \\ X^2 & \\ \end{bmatrix}$$
 (1c)

[式中、 X^1 及び X^2 は、上記一般式(I)における X^1 及び X^2 とそれぞれ同義の基を示し、 Y^{1p} は上記一般式(II)で表されるYと同義の基、又はそれらの置換基に含まれるTミノ酸、水酸基、カルボキシル基等の保護基を有する基を示し、 L^2 は脱離基を示す。]で表される化合物と、式(Id)

[0026] [化31]

 $[式中、R^1、R^2及びX^3$ は、上記一般式(I)における R^1 、 R^2 及び X^3 とそれぞれ同義の基を示す。]で表される化合物とを塩基性条件下又は触媒存在下で反応させ、一般式(I)

Ie)

[0027] [化32]

[式中、 X^1 、 X^2 及び Y^{1p} は、一般式(Ic)における X^1 、 X^2 及び Y^{1p} とそれぞれ同じ基を示し、 X^3 、 R^1 及び R^2 は、一般式(Id)における X^3 、 R^1 及び R^2 とそれぞれ同じ基を示す。] で表される化合物とし、必要に応じて、 Y^{1p} における官能基の保護基の除去又は変換を行うことを特徴とする、一般式(I-2)

[0028] [化33]

[式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 及び R^2 は、一般式(Ie)における X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 及び R^2 とそれぞれ同じ基を示し、Yは、一般式(Ie)における Y^{1p} において官能基の保護基を除去又は変換した基を示す。]で表される化合物の製造方法(請求項14)や、一般式(If)

[0029] [化34]

$$\begin{array}{c} R^1 \\ R^2 \\ N \end{array}$$

$$\begin{array}{c} X^1 \\ X^2 \end{array}$$

$$\begin{array}{c} X^1 \\ X^2 \end{array}$$

[式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 及び R^2 は、上記一般式(I)における X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 及び R^2 とそれぞれ同義の基を示し、Metは金属原子含有原子団を示す。]で表される化合物と、一般式(IIb)

$$Y^{1p}-L^2$$
 (IIb)

[式中、 Y^{1p} は、上記一般式(II)で示されるYと同義の基、Yはそれらの置換基に含まれるY>こ)酸、水酸基、カルボキシル基等の保護基を有する基を示し、 L^2 は一般的な脱離基を示す。]で表される化合物とを反応させ、一般式(Ig)

[0030] [化35]

[式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 及び R^2 は、一般式(If)における X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 及び R^2 とそれぞれ同じ基を示し、 Y^{1p} は、一般式(IIb)における Y^{1p} と同じ基を示す。]で表される化合物とし、必要に応じて Y^{1p} における官能基の保護基の除去又は変換を行うことを特徴とする、一般式(I-3)

[0031] [化36]

[式中、X¹、X²、X³、R¹及びR²は、一般式(Ig)におけるX¹、X²、X³、R¹及びR²とそれ ぞれ同じ基を示し、Yは、一般式(Ig)におけるY¹⁹において官能基の保護基を除去又 は変換した基を示す。]で表される化合物を製造する方法(請求項15)に関する。 発明を実施するための最良の形態

- [0032] 本明細書において、特に断りがない限り、下記の基としては、以下のものを具体的 に挙げることができる。
- [0033] 「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を挙げることができる。
- [0034] 「低級アルキル基」としては、直鎖又は分岐を有するC1~C6のアルキル基であって、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、プチル基、イソブチル基、secーブチル基、tertーブチル基、ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1,1ージメチルプロピル基、1ーメチルブチル基、2ーメチルブチル基、1,2ージメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1ーメチルペンチル基、2ーメチルペンチル基、2ーメチルペンチル基、3ーメチルペンチル基、1,1ージメチルブチル基、1,2ージメチルブチル基、2,3ージメチルブチル基、2,3ージメチルブチル基、3,3ージメチルブチル基、1,3ージメチルブチル基、2,3ージメチルブチル基、1,2,2ートリメチルブチル基、1ーエチルブチル基、2ーエチルブチル基、1,2,2ートリメチルプロピル基、1ーエチルー2ーメチルプロピル基等を挙げることができる。
- [0035] 「低級アルコキシ基」としては、水酸基の水素原子が前記低級アルキル基で置換された基であって、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、secーブトキシ基、tertーブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキ

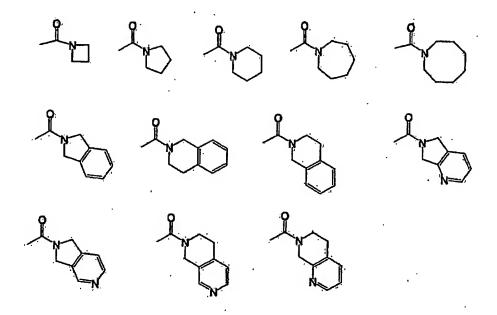
- シ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等を挙げることができる。
- [0036] 「モノ低級アルキルカルボニルオキシ基」としては、ホルミルオキシ基の水素原子が 前記低級アルキル基と置換して形成されるカルボニルオキシ基であって、例えば、メ チルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、プロピルカルボニルオキシ基 、イソプロピルカルボニルオキシ基等を挙げることができる。
- [0037] 「アルカノイル基」としては、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブ チリル基、ピバロイル基等の低級アルカノイル基を挙げることができる。
- [0038] 「C3~C9のシクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル 基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基等を挙げることができる。
- [0039] 「アリール基」としては、例えば、フェニル基、1ーナフチル基、2ーナフチル基等を 例示することができる。
- [0040] 「アラルキル基」としては、前記アリール基を有する前記低級アルキル基であって、 例えば、ベンジル基、1ーフェニルエチル基、2ーフェニルエチル基、1ーナフチルメチル基等を挙げることができる。
- [0041] 「ヘテロアリール基」としては、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択されるへ テロ原子を1~3含んだ5員又は6員の単環のヘテロアリール基であって、例えば、2 ーフリル基、3ーフリル基、2ーチエニル基、3ーチエニル基、1ーピロリル基、2ーピロリル基、3ーピロリル基、1ーイミダゾリル基、2ーイミダゾリル基、4ーイミダゾリル基、1 ーピラゾリル基、3ーピラゾリル基、4ーピラゾリル基、1ー(1,2,4ートリアゾリル)基、3ーピラゾリル基、4ーピラゾリル基、1ー(1,2,3ートリアゾリル)基、4ー(1,2,3ートリアゾリル)基、3ー(1,2,4ートリアゾリル)基、1ー(1,2,3ートリアゾリル)基、4ー(1,2,3ートリアゾリル)基、2ーチアゾリル基、4ーチアジアゾリルと、5ーチアゾリル基、4ー(1,2,3ーチアジアゾリル)基、3ー(1,2,4ーチアジアゾリル)基、2ー(1,3,4ーチアジアゾリル)基、3ーイソチアゾリル基、4ーイソチアゾリル基、2ーピリジル基、4ーオキサゾリル基、5ーオキサゾリル基、3ーイソチアゾリル基、4ーイソキサゾリル基、4ーオキサゾリル基、5ーピリジル基、3ーピリジル基、4ーピリジシニル基、4ーピリジジニル基、4ーピリジジニル基、5ーピリダジニル基、5ーピリダジニル基、5ーピリダジニル基、5ーピリダジニル基、5ーピリダジニル基、5ーピリダジニル基、5ーピリダジニル基、5ーピリダジニル基、5ーピリダジニル基、5ーピリダジニル基、5ーピリダジニル基、5ーピリダジニル基、5ーピリダジニル基、5ーピリダジニル基、5ーピリダジニル基、5ーピリダジニル基をの6員環基を挙げることができる。

- 「ヘテロシクロ環基」としては、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択されるへ [0042]テロ原子を1~3を含んだ3員~8員の単環のヘテロシクロ環基であって、例えば、1 ーアジリジニル基、1ーアゼチジニル基、2ーアゼチジニル基、1ーピロリジニル基、2 ーピロリジニル基、3ーピロリジニル基、1ーピペリジノ基、2ーピペリジル基、3ーピペ リジル基、4-ピペリジル基、1-ヘキサメチレンイミニル基、2-ヘキサメチレンイミニ ル基、3ーヘキサメチレンイミニル基、4ーヘキサメチレンイミニル基、1ーヘプタメチレ ンイミニル基、2-ヘプタメチレンイミニル基、3-ヘプタメチレンイミニル基、4-ヘプ タメチレンイミニル基、1ーピラゾリジニル基、3ーピラゾリジニル基、4ーピラゾリジニル 基、1ーピペラジニル基、2ーピペラジニル基、1ーホモピペラジニル基、2ーホモピペ ラジニル基、5ーホモピペラジニル基、6ーホモピペラジニル基、2ーオキセタニル基、 3ーオキセタニル基、2ーテトラヒドロフラニル基、3ーテトラヒドロフラニル基、2ーテト ラヒドロピラニル基、3ーテトラヒドロピラニル基、4ーテトラヒドロピラニル基、2ーテトラ ヒドロチオフェニル基、3ーテトラヒドロチオフェニル基、2ーチアニル基、3ーチアニル 基、4ーチアニル基、2ーモルホリニル基、3ーモルホリニル基、モルホリノ基、2ーチ アゾリジニル基、3ーチアゾリジノ基、4ーチアゾリジニル基、5ーチアゾリジニル基等 を挙げることができる。
- [0043] 「シクロアルキルイミノカルバモイル基」は、シクロアルキルイミノ基で置換されたカルバモイル基である。ここで、シクロアルキルイミノ基とは、前記定義のシクロアルキル基を構成するCHの1つが、NHで置換された基を意味する。シクロアルキルイミノカルバモイル基としては、例えば、アゼチジンー2ーイルーカルバモイル基、アゼチジンー3ーイルーカルバモイル基、ピロリジンー2ーイルーカルバモイル基、ピロリジンー3ーイルーカルバモイル基、ピロリジンー2ーイルーカルバモイル基、ピロリジンー3ーイルーカルバモイル基、ピペリジンー4ーイルーカルバモイル基、ヘキサメチレンイミンー2ーイルーカルバモイル基、ヘキサメチレンイミンー2ーイルーカルバモイル基、ヘキサメチレンイミンー3ーイルーカルバモイル基、ヘキサメチレンイミンー2ーイルーカルバモイル基、ヘプタメチレンイミンー4ーイルーカルバモイル基、ヘプタメチレンイミンー3ーイルーカルバモイル基、ヘプタメチレンイミンー4ーイルーカルバモイル基、ヘプタメチレンイミンー5ーイルーカルバモイル基等を挙げることができる。

19

- [0044] 「モノ低級アルキルカルバモイル基」としては、1つの前記低級アルキル基で置換されたカルバモイル基であって、例えば、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、secーブチルカルバモイル基、tertープチルカルバモイル基等を挙げることができる
- [0045] 「ジ低級アルキルカルバモイル基」としては、2つの同一又は異なる前記低級アルキル基で置換されたカルバモイル基であって、例えば、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等を挙げることができる
- [0046] また、かかるジ低級アルキルカルバモイル基には、カルバモイル基を構成する窒素原子と該窒素原子に結合した同一又は異なる低級アルキル基が一緒になって、形成される5員~8員の単環やスピロ環や、5員~8員の単環とベンゼン環若しくはピリジン環とが縮合した双環も含まれ、具体的には、下記の式(b)で表される基等を挙げることができる。

[0047] [化37]



(b)

「ラクタム環」としては、環内に、-N(R⁶)-C(O)-で表される基を含む3員~9員の単環や、かかる環中に、炭素-炭素二重結合を1又は2有するものや、-N-C(O)-を構成する窒素原子以外に、酸素原子若しくは窒素原子を1又は2有するものであってもよい。ラクタム環の結合位置は、結合可能な位置であれば、特に限定されることはない。ここで、R⁶は水素原子又は低級アルキル基を示す。かかるラクタム環としては、より具体的には、例えば、下記の式(c)で表される基等が挙げられる。

[0048] [化38]

これらのうち、βープロピオラクタム、2ーピロリドンー1ーイル、2ーピペリドンー1ーイル、2ーピペラドンー1ーイル、2ーモルホリドンー1ーイルが好ましい。

- [0049] 「モノ低級アルキルアミノ基」としては、1つの前記低級アルキル基で置換されたアミノ基であって、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、secーブチルアミノ基又はtertーブチルアミノ基等を挙げることができる。
- [0050] 「ジ低級アルキルアミノ基」としては、2つの前記低級アルキル基で置換されたアミノ 基であって、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソ プロピルアミノ基、メチルエチルアミノ基又はメチルプロピルアミノ基等を挙げることが できる。
- [0051] 「モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基」とは、1つの前記低級アルキル基で 置換されたアミノ基がホルミルオキシ基の水素原子と置換して形成されるカルボニル オキシ基であって、例えば、メチルアミノカルボニルオキシ基、エチルアミノカルボニ ルオキシ基、プロピルアミノカルボニルオキシ基、イソプロピルアミノカルボニルオキシ 基等を挙げることができる。
- [0052] 「ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基」としては、2つの同一又は異なる前記低級 アルキル基で置換されたアミノ基がカルバモイルオキシ基であって、例えば、ジメチ

ルカルバモイルオキシ基、ジエチルカルバモイルオキシ基、ジイソプロピルカルバモイルオキシ基、エチルメチルカルバモイルオキシ基等を挙げることができる。

[0053] 「アルキレン基」とは、C1~C6の直鎖又は分岐を有するアルキレン基を意味し、アルキレン基としては、例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基等が挙げられる。

[0054] 本発明の新規ピペリジン誘導体は、一般式(I)

[0055] [化39]

$$\begin{array}{c|c}
R^1 & R^2 \\
\hline
N & X^3 \\
\hline
Y & Y & X^2
\end{array}$$
(1)

で表されるように、ピペリジン環の4位に所定の窒素含有ヘテロシクロ環が結合され、 ピペリジン環の1位に所定の芳香族環が結合されたピペリジン誘導体又はその薬学 的に許容される塩を含有するものであれば特に限定されるものではない。

[0056] 一般式(I)中、ピペリジン環の4位に結合される窒素含有ヘテロシクロ環基における X³は、O₋(CH₂)を示し、sは0又は1を、mは(m+s)が0又は1~4となる整数を示し、窒素含有ヘテロシクロ環基としては、4員~8員環基であって、具体的には、1ーアゼチジニル基、1ーピロリジニル基、ピペリジノ基、1ーヘキサメチレンイミニル基、1ーヘプタメチレンイミニル基、モルホリノ基等を挙げることができ、このうち、1ーピロリジニル基、ピペリジノ基、サンイミニル基が好ましく、特にピペリジノ基が好ましい。

[0057] かかる窒素含有ヘテロシクロ環基におけるR¹及びR²は、独立して水素原子、ハロゲン原子、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、低級アルコキシ基、又は2若しくは3のフッ素原子で置換されたアセチル基を示し、R¹及びR²が示すハロゲン原子、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、低級アルコキシ基としては、具体的に上記記載の基などを挙げることができ、また、R¹及びR²が示す2若しくは3のフッ素原子で置換され

たアセチル基としては、パーフルオロアセチル基、ジフルオロアセチル基等を挙げる ことができる。かかる置換基のうち、R¹及びR²は水素原子を示すことが好ましい。

[0058] 一般式(I)中、ピペリジン環の1位に結合される芳香族環におけるX¹及びX²は、独立して窒素原子又はCHを示すものであるが、後述するようにかかる芳香族環に結合される水素原子又は置換基Yにより、好ましい組み合わせが選択される。

[0059] 一般式(I)中、ピペリジン環の1位に結合される芳香族環の置換基Yは、一般式(II) [0060] [化40]

$$-(\Theta) \frac{1}{J} L_{1} \left(\begin{matrix} Q \\ C \end{matrix} \right)_{k} \left(M \right)_{1} Q_{1}$$
 (11)

で表される。一般式(II)中、LはC1~C4のアルキレン基又は単結合を示し、好ましくは単結合又は、メチレン基、エチレン基、プロピレン基等のC1~C3のアルキレン基を示し、単結合、メチレン基、エチレン基を示すことがより好ましい。

[0061] 一般式(II)中、Mは酸素原子又は一般式(III)

[0062] [4241]



で表される基を示す。一般式(III)中、R⁰は、水素原子又はC1~C4のアルキル基を示し、R⁰が示すC1~C4のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、nーブチル基、イソプロピル基、イソブチル基、tertーブチル基等を挙げることができ、これらのうちメチル基、エチル基、プロピル基、nープチル基、イソプロピル基が好ましく、特にメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基をより好ましいものとして挙げることができる。

[0063] かかる一般式(II)におけるj、k又はlは、独立して0又は1を示し、一般式(II)によりY が示す基としては、

-Q、-(CH₂) -Q₁(nは1~4の整数を示す。以下同じ。)、

- $-O-Q_1$ 、 $-(NR^0)-Q_1$ 、 $-(CH_2)_n-(NR^0)-Q_1$ 、 $-(CO)-O-Q_1$ 、 $-(CO)-(NR^0)-Q_1$ 、 $-(CO)-(CH_2)_n-Q_1$ 、 $-(CO)-(CH_2)_n-(NR^0)-Q_1$ 、 $-(CO)-(CH_2)_n-Q_1$ 、 $-(CO)-(CH_2)_n-(NR^0)-Q_1$ 、 $-(CO)-(CH_2)_n-Q_1$ 、 $-(CO)-(CO)-(CH_2)_n-Q_1$ 、 $-(CO)-(CO)-(CH_2)_n-Q_1$ 、 $-(CO)-(CO)-(CH_2)_n-Q_1$ ($-(CO)-(CH_2)_n-Q_1$) (-(CO)-
- [0064] 一般式(II)中、Q は、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、縮合していてもよいC3~C9シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、又は縮合していてもよい3員~8 員のヘテロ環基を示し、これらの基は未置換又は、置換基として、シアノ基、水酸基、低級アルキル基(該低級アルキル基は、さらに水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、アリール基、又はヘテロアリール基で置換されていてもよい。)、シクロアルキル基、低級アルコキシ基(該低級アルコキシ基は、さらにハロゲン原子で置換されていてもよい。)、ハロゲン原子、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、トリフルオロメチル基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アルカノイル基から選ばれる1又は2以上を有していてもよい。
- [0065] かかるQが示す直鎖若しくは分岐の低級アルキル基としては、直鎖又は分岐を有するC1~C6のアルキル基を挙げることができ、具体的には上記記載の基などを挙げることができ、これらのうち、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソプチル基、secープチル基、tertープチル基、ペンチル基、イソアミル基、

ネオペンチル基、イソペンチル基、1, 1ージメチルプロピル基、1ーメチルプチル基、2ーメチルブチル基、1, 2ージメチルプロピル基、nーヘキシル基、イソヘキシル基が好ましく、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、secーブチル基、tertーブチル基、ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1, 1ージメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基がより好ましい。

- [0066] かかるQ」が示す直鎖又は分岐の低級アルキル基が有していてもよい置換基としては、前記置換基のうち、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基(該低級アルコキシ基は、さらにハロゲン原子で置換されていてもよい。)、ハロゲン原子、アミノ基、アリール基、ヘテロアリール基、ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイル基、及びトリフルオロメチル基が好ましく、水酸基、低級アルコキシ基(該低級アルコキシ基は、さらにハロゲン原子で置換されていてもよい。)、及びトリフルオロメチル基がより好ましい。
- [0067] ここでQ が示す直鎖又は分岐の低級アルキル基における置換基の低級アルコキシ 基としては、具体的に上記記載の基などを挙げることができ、かかる低級アルコキシ 基は、さらにハロゲン原子で置換されていてもよい。ハロゲン原子としては、具体的に上記記載の基などを挙げることができる。また、Q が示す直鎖又は分岐の低級アルキル基における置換基のジ低級アルキルカルバモイル基や、ジ低級アルキルアミノ カルボニルオキシ基、アリール基、ヘテロアリール基としては、具体的に上記記載の 基などを挙げることができる。Q が示す直鎖又は分岐の低級アルキル基において上 記の置換基を結合可能な位置に1又は2有していてもよい。
- [0068] 一般式(II)中、Qが示すC3~C9のシクロアルキル基としては、具体的に上記記載の基などを挙げることができ、これらのうち、シクロプロピル基、シクロプチル基、シクロペンチル基、シクロペンチル基が好ましく、シクロプロピル基、シクロプテル基、シクロペンチル基、シクロペンチル基がより好ましい。Qが示すC3~C9のシクロアルキル基としては、ベンゼン環と縮合した、例えば、1ーベング[b]シクロプロピル基、1ーベング[b]シクロペンチル基、1ーベング[b]シクロペンチル基、1ーベング[b]シクロペンチル基、1ーベング[c]シクロオクチル基

、1-ベンゾ[c]シクロノニル基等の双環基であってもよい。

[0069] かかるQ_、が示すC3~C9のシクロアルキル基が有していてもよい置換基としては、 シアノ基、水酸基、低級アルキル基(該低級アルキル基は、さらに水酸基、ハロゲン 原子、アミノ基、アリール基、ヘテロアリール基で置換されていてもよい。)、低級アル コキシ基(該低級アルコキシ基は、さらにハロゲン原子で置換されていてもよい。)、ハ. ロゲン原子、モノ低級アルキルカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオ キシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバ モイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、トリフルオロメチル基、モ ノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及びアルカノイル基が好ましく、この うち水酸基、低級アルキル基(該低級アルキル基は、さらに水酸基、ハロゲン原子又 はアミノ基で置換されていてもよい。)、低級アルコキシ基(該低級アルコキシ基は、さ らにハロゲン原子で置換されていてもよい。)、ハロゲン原子、モノ低級アルキルカル ボニルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモ イル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラク タム環、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及びアルカノイル基がよ り好ましい。ここで、Q が示すC3~C9のシクロアルキル基の置換基における「低級ア ルキル基」、「低級アルコキシ基」、「ハロゲン原子」、「モノ低級アルキルカルボニルオ キシ基」、「ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基」、「モノ低級アルキルカルバモイル 基」、「ジ低級アルキルカルバモイル基」、「シクロアルキルイミノカルバモイル基」、「ラ クタム環」、「モノ低級アルキルアミノ基」、「ジ低級アルキルアミノ基」としては、具体的 には前記のものと同様の基などを挙げることができる。Q₁が示すC3~C9のシクロア ルキル基においてこれらの置換基を結合可能な位置に1又は2有していてもよい。

[0070] 一般式(II)中、Q が示すフェニル基が有していてもよい置換基としては、前記記載の置換基のうち、シアノ基、水酸基、低級アルキル基(該低級アルキル基は、さらに水酸基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい。)、低級アルコキシ基(該低級アルコキシ基は、さらにハロゲン原子で置換されていてもよい。)、ハロゲン原子、モノ低級アルキルカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基

、ラクタム環、トリフルオロメチル基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及びアルカノイル基が好ましく、このうち水酸基、低級アルキル基(該低級アルキル基は、さらに水酸基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい。)、低級アルコキシ基(該低級アルコキシ基は、さらにハロゲン原子で置換されていてもよい。)、ハロゲン原子、モノ低級アルキルカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルカルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及びアルカノイル基がより好ましい。ここで、Qが示すフェニル基の置換基における「低級アルキル基」、「低級アルコキシ基」、「ハロゲン原子」、「モノ低級アルキルカルボニルオキシ基」、「ジ低級アルキルカルバモイル基」、「シクロアルキルイミノカルバモイル基」、「ジ低級アルキルカルバモイル基」、「ジ低級アルキルカルバモイル基」、「ジ低級アルキルカルバモイル基」、「シクロアルキルイミノカルバモイル基」、「ラクタム環」、「モノ低級アルキルアミノ基」、「ジ低級アルキルアミノ基」としては、具体的には前記記載の基などと同様の基などを挙げることができる。Qが示すフェニル基はこれらの置換基を結合可能な位置に1又は2有していてもよい。

[0071] 一般式(II)中、Qが示すナフチル基の有していてもよい置換基としては、前記記載の置換基のうち、シアノ基、水酸基、低級アルキル基(該低級アルキル基は、さらに水酸基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい。)、低級アルコキシ基(該低級アルコキシ基は、さらにハロゲン原子で置換されていてもよい。)、ハロゲン原子、モノ低級アルキルカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、カルバモイル基、ラクタム環、トリフルオロメチル基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルアミノ基及びアルカノイル基が好ましく、水酸基、低級アルキル基(該低級アルキル基は、さらに水酸基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていてもよい。)、低級アルコキシ基(該低級アルコキシ基は、さらにハロゲン原子で置換されていてもよい。)、ハロゲン原子、モノ低級アルキルカルボニルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルア

ミノ基及びアルカノイル基がより好ましい。ここで、Qが示すC3~C9のナフチル基の置換基における「低級アルキル基」、「低級アルコキシ基」、「ハロゲン原子」、「モノ低級アルキルカルボニルオキシ基」、「ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基」、「ラクタム環」、「モノ低級アルキルカルバモイル基」、「ジ低級アルキルカルバモイル基」、「ラクタム環」、「モノ低級アルキルアミノ基」、「ジ低級アルキルアミノ基」としては、具体的には前記のものと同様の基などを挙げることができる。Qが示すナフチル基はこれらの置換基を結合可能な位置に1又は2有していてもよい。

- [0072] 一般式(II)中、Q」が示す縮合していてもよい3員~8員のヘテロ環基とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1~3含んだ3員~8員の環状の化合物であり、かかるヘテロ環基としては、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1~3有する、5員又は6員のヘテロアリール基としての単環基や、これら単環のヘテロアリール環にベンゼン環若しくはピリジン環とが縮合した双環基や3環基、また、3員~8員のヘテロシクロ環基としての単環基や、これら単環のヘテロシクロ環にベンゼン環若しくはピリジン環とが縮合した双環基を挙げることができる。かかる5員又は6員のヘテロアリール基としては、上記記載の基と同様の基などを挙げることができ、これらのうち、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピラブリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソチアブリル基、オキサブリル基、インキサブリル基、チアジアブリル基、インチアブリル基、オキサブリル基、インキサブリル基、チアジアブリル基、ピラジニル基が好ましく、ピラブリル基、チアブリル基、チアジアブリル基、オキサブリル基、インキサブリル基、チアジアブリル基、インチアブリル基、オキサブリル基、インキサブリル基、チアジアブリル基、インチアブリル基、オキサブリル基、インキサブリル基、ピリジシール基、ピラジニル基がより好ましい。
- [0073] また、かかるQ₁が示す単環のヘテロアリール環とベンゼン環若しくはピリジン環とが縮合して形成される双環基や3環基として、例えば、2ーベングフラニル基、3ーベングフラニル基、1ーインドリル基、2ーインドリル基、3ーインドリル基、2ーキノリル基、4ーキノリル基、8ーキノリル基、1ーインキノリル基、3ーインキノリル基、4ーイソキノリル基、2ーベングオキサゾリル基、3ーベングオキサゾリル基、1ーベングイミダゾリル基、2ーベングイミダゾリル基、1ーフタラジニル基、2ーフタラジニル基、キノキサリニル基、2ーキナゾリニル基、4ーキナゾリニル基、4ー(4Hーキノリジニル)基、3ーシンノリニル基、4ーシンノリニル基、1ーピリドイミダゾリル基、2ーイミダゾピリジル基、2ー(1

、5ーナフチリジニル)基、2ー(1、8ーナフチリジニル)基、2ー(2、7ーナフチリジニル)基、2ーベングイソキサゾリル基、ベングチアゾリル基、ピリドオキサグリル基、ピリド チアグリル基、ピリドイソチアグリル基、ベングチエニル基等の双環基や、2ーベング[g]キノリル基、2ーピリド[g]キノリル基、2ーピリド[g]キノリル基、2ーピリド[g]キナグリニル基、2ーピリド[g]キナグリニル基、2ーピリド[g]キナグリニル基、2ーピリド[g]シンノリル基、2ーベング[g]シンノリル基、3ーピリド[g]シンノリル基、2ーベング[g]キノキサリル基、3ーピリド[g]キノキサリル基等の3環基が挙げられ、これらのうち、ベンズフラニル基、インドリル基、キノリニル基、イソキノリニル基、ベングオキサグリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナグリニル基、キナプリニル基、キノキナリニル基、キノキカリニル基、インダイキサグリル基、ベングオキサグリル基、ベンズイミダグピリジニル基が好ましく、キノリニル基、インチノリニル基、ベングオキサグリル基、ベンズイミダグピリジニル基が分割によりましい。

- [0074] また、かかるQ」が示す3員~8員のヘテロシクロ環としては、上記記載のものと同様の基などを挙げることができ、これらのうち、オキセタニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペリジル基、ホモピペリジニル基、モルホリニル基、ホモモルホニリル基が好ましく、オキセタニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロプラニル基、ピペリジニル基、ホモピペリジニル基がより好ましい。
- [0075] また、かかるQ」が示す単環の3員~8員のヘテロシクロ環とベンゼン環若しくはピリジン環とが縮合した双環基としては、例えば、1ーベング[b]アゼチジニル基、2ーベング[c]アゼチジニル基、1ーベング[b]ピロリジニル基、2ーベング[d]ピロリジニル基、3ーベング[d]ピロリジニル基、1ーベング[b]ピペリジノ基、2ーベング[e]ピペリジル基、3ーベング[e]ピペリジル基、4ーベング[b]ピペリジル基、1ーベング[c]ヘキサメチレンイミニル基、2ーベング[d]ヘキサメチレンイミニル基、3ーベング[e]ヘキサメチレンイミニル基、4ーベング[f]ヘキサメチレンイミニル基、1ーベング[e]ヘプタメチレンイミニル基、3ーベング[c]ヘプタメチレンイミニル基、4ーベング[c]ヘプタメチレンイミニル基、1ーベング[d]ピラグリジニル基、1ーベング[d]ピラグリジニル基、1ーベング[b]ピペラジニル基、1ーベング[b]ポモピペラジニル基、2ーベング[b]ピペラジニル基、1ーベング[b]ホモピペラジニル

基、2ーベンゾ[e]ホモピペラジニル基、5ーベング[f]ホモピペラジニル基、6ーベンゾ[b]ホモピペラジニル基、2ーピリド[b]テトラヒドロフラニル基、3ーピリド[b]テトラヒドロピラニル基、3ーピリド[d]テトラヒドロピラニル基、4ーピリド[b]テトラヒドロピラニル基、2ーピリド[e]モルホリニル基、3ーピリド[e]モルホリニル基、3ーピリド[e]モルホリニル基、3ーピリド[e]モルホリニル基、3ーベング[d]チアグリジノ基等の双環基を挙げることができる。

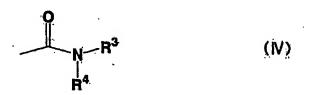
[0076] また、上記Qが示す縮合していてもよい3員~8員のヘテロ環基の有していてもよ い置換基としては、前記記載の置換基のうち、シアノ基、水酸基、低級アルキル基(該低級アルキル基は、さらに水酸基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されていても よい。)、低級アルコキシ基(該低級アルコキシ基は、さらにハロゲン原子で置換され ていてもよい。)、ハロゲン原子、モノ低級アルキルカルボニルオキシ基、ジ低級アル キルカルバモイルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカル バモイル基、カルバモイル基、ラクタム環、トリフルオロメチル基、モノ低級アルキルア ミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及びアルカノイル基が好ましく、水酸基、低級アルキ ル基(該低級アルキル基は、さらに水酸基、ハロゲン原子又はアミノ基で置換されて いてもよい。)、低級アルコキシ基(該低級アルコキシ基は、さらにハロゲン原子で置 換されていてもよい。)、ハロゲン原子、モノ低級アルキルカルボニルオキシ基、ジ低 級アルキルカルバモイルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキ ルカルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、モノ低級アルキ ルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及びアルカノイル基がより好ましい。ここで、Q が 示す3員~8員のヘテロ環基における「低級アルキル基」、「低級アルコキシ基」、「ハ ロゲン原子」、「モノ低級アルキルカルボニルオキシ基」、「ジ低級アルキルカルバモイ ルオキシ基」、「モノ低級アルキルカルバモイル基」、「ジ低級アルキルカルバモイル 基」、「ラクタム環」、「モノ低級アルキルアミノ基」、「ジ低級アルキルアミノ基」としては 、具体的には前記のものと同様の基などを挙げることができる。Q₁が示す3員~8員 のヘテロ環基や、これらとベンゼン環若しくはピリジン環とが縮合した双環基又は3環 基は、上記置換基を結合可能な位置に1又は2有していてもよい。

[0077] 更に、一般式(II)で表されるYとしては、以下に示す(1)、(2)が好ましい。

(1)の場合

一般式(II)で表されるYが、一般式(IV)

[0078] [化42]



で表される基であることが好ましく、一般式(IV)で表されるYは、以下の4態様であることが好ましい。

[0079] 第1の態様としては、一般式(IV)中、R³が水素原子又は低級アルキル基を示し、R⁴が、一般式(V)

[0080] [化43]

$$(CH_2)_n$$
 NR^5
 (V)

(式中、R⁵は、水素原子、低級アルキル基、C3~C8のシクロアルキル基、アラルキル 基又はヘテロアリール基を示し、nは、0又は1~4のいずれかの整数を示す。)で表 される基を示す場合である。一般式(IV)中、R³が示す低級アルキル基としては、具 体的に、メチル基、エチル基等を挙げることができ、R⁸が示す基としては、メチル基、 水素原子、エチル基の順に好ましい。R⁴を示す一般式(V)におけるR⁵が示す低級ア ルキル基としては、メチル基、エチル基等を挙げることができ、アラルキル基としては 、具体的に上記記載のものと同様の基などを挙げることができ、C3~C8のシクロア ルキル基としては、上記記載のC3~C9のシクロアルキル基において例示のシクロノ ニル基以外のものと同様の基などを挙げることができ、ヘテロアリール基としては、酸 素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を有する5員 又は6員のヘテロアリール基の単環基であって、上記記載のヘテロアリール基と同様 のものなどを挙げることができる。

[0081] 第2の態様としては、一般式(IV)中、 R^3 が水素原子又は低級アルキル基を示し、 R^4

が、一般式(VI)

$$-(CH_{2})-A \qquad (VI)$$

で表される基(式中、Aは、アリール基、ヘテロアリール基、C4~C7のシクロアルキル基とアリール基の縮合双環基、又はC4~C7のシクロアルキル基とヘテロアリール基の縮合双環基を示し、qは、0又は1~3のいずれかの整数を示す。)を示す場合である。一般式(IV)中、R³が示す低級アルキル基としては、具体的に、メチル基、エチル基等を挙げることができ、R³を示す一般式(VI)におけるAが示す、アリール基やヘテロアリール基としては具体的に上記記載のものと同様の基などを挙げることができ、C4~C7のシクロアルキル基としては、具体的に、シクロプチル基、シクロペンチル基、シクロペナシル基、シクロペプチル基などを挙げることができる。

- [0082] 第3の態様としては、一般式(IV)中、R³及びR⁴が互いに結合する窒素原子と一体となった窒素含有ヘテロシクロ環基を示す場合である。かかる窒素含有ヘテロシクロ環基としては、ピペリジニル基、ピロリジニル基、アゼチジニル基、ホモピペリジニル基、若しくはヘプタメチレンイミニル基等の単環基を挙げることができる。
- [0083] 第4の態様としては、第3の態様に示す窒素含有ヘテロシクロ環基と、フェニル基若 しくはピリジル基とが縮合した双環である場合である。かかる双環基としては、上記記 載のヘテロシクロ環基と同様の基などを挙げることができる。
- [0084] 一般式(II)中で表されるYが上記4つの態様の場合、Yが結合する一般式(I)における芳香族環としては、X¹及びX²が、同時にCHを示すフェニル基、又はいずれか一方が窒素原子を示すピリジン環であることが好ましい。

(2)の場合

一般式(II)で表されるYが、未置換、又は、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基及びハロゲン原子からなる群より選択される1又は2の置換基を環内に有し、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1~3有するアリール基又は5員若しくは6員のヘテロアリール基であることが好ましい。かかるアリール基又は5員若しくは6員のヘテロアリール基としては、一般式(V)におけるR⁵や、一般式(VI)におけるAが示すアリール基又は5員若しくは6員のヘテロアリール基と同様の基などを挙げることができる。更に、かかるアリール基又は5員若しく

は6員のヘテロアリール基の環内における置換基としては、メチル基、エチル基等の低級アルキル基や、メトキシ基、エトキシ基等の低級アルコキシ基や、フッ素原子、塩素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子や、水酸基などを挙げることができる。一般式(II)で表されるYが、未置換若しくは上記置換基を有するアリール基やヘテロアリール基の場合、Yが結合する一般式(I)におけるピペリジン環の1位に結合する芳香族環は、X¹及びX²が、同時に窒素原子を示すピリミジン環であることが好ましい。

[0085] かかる一般式(I)で表されるピペリジン誘導体としては、具体的に、表1~表5に記載する化合物等を例示することができる。

[0086] [表1]

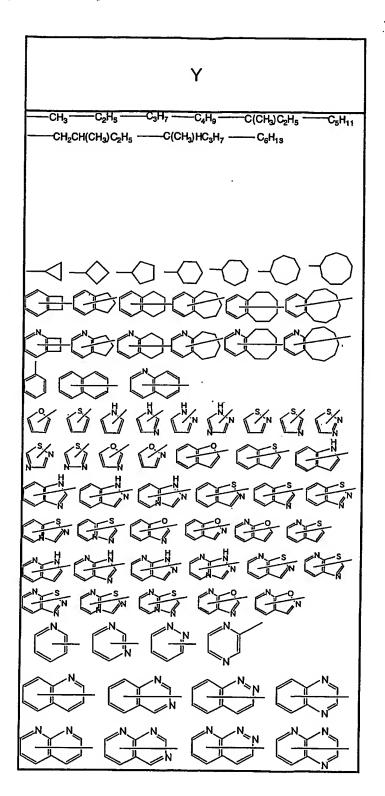
[0086][表1]

$$\begin{array}{c|c}
 & R^1 & R^2 \\
 & X_3 \\
 & X_2
\end{array}$$

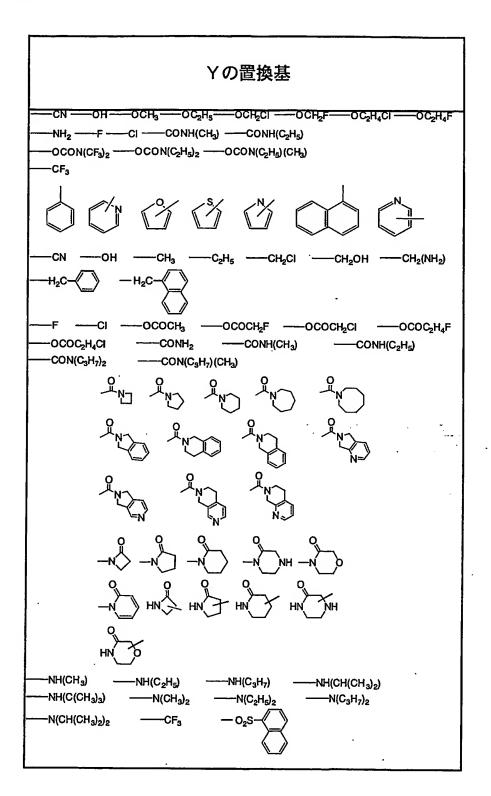
[表1のつづき]

X¹	X ²	ピペリジン環に 結合するヘテロ シクロ環	Ř ¹	R ²
C H N	C H N	-N	H F	H
		-N	CH ₃ COCH ₃ OCF ₃	
		_N		
		_NO		
		-N		

[表1のつづき]



[表 1 のつづき]



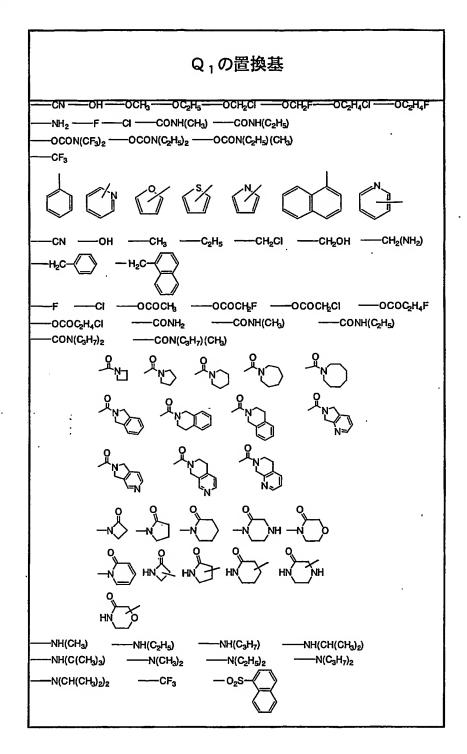
[0087][表2]

XX HZ	X 1	X 2	ピペリジン環に 結合するヘテロ シクロ環	R ¹	R ²
$Q_1 - \left(M \right) + \left(C \right) + \left(M \right) $	CH	CH		H F ——CH ₃ ——COCH ₃ ——OCF ₃	H F

[表2のつづき]

$ \frac{-(\Theta)}{j} L_1 \stackrel{Q}{\stackrel{Q}{{\downarrow}}} \left(M\right)_1 $	Q ₁
$\frac{-\left(-CH_2-\right)_n}{\left(n=1\sim3\right)}$	—— СН ₃ —— С ₂ Н ₅ —— С ₃ Н ₇ —— С ₄ Н ₈ —— С(СН ₃)С ₂ Н ₅ —— С ₅ Н ₁₁ —— С ₆ Н ₁₃ —— С ₆ Н ₁₃
0	·
(co)	
- (-co -) -o	
-(-co-)-(-NR°-)-	
——————————————————————————————————————	
-(-CH ₂ -)n(-CO-)-(-NRO-)-	当出出出
O-(-CH ₂ -) _n	

[表2のつづき]



[ひひな] [衣む]

$$R^{3} - N - C - X^{2}$$

42 [表3のつづき] · CH2CH(CH3)C2H5 ----C(CH3)HC3H, ----C6H13 አ 4 R³ 工 ட -сосн I CH

CH

Z

[表 3 のつづき] [一					
			CO C		
	H				
	ੈਂ 	-C ₂ H ₅		,	
R 2	I L				
	Ι μ	——————————————————————————————————————	,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,		
×	Ç				
×	U I				
×	J Z				

[0089] [表4]

	1	
	R 2	т ш
	R¹	н СН ₃ —СОСН ₃
0=0 	×	
Ċ.	ײ-	T O
	×	T Z
	<u>1</u>	

[0090] [表5]

E	×̈́	
æ{	-	
	7	;- *
		7

•
——————————————————————————————————————

丫の置換基
СH ₂ CH(CH ₃)С ₂ H ₅ С(CH ₃)HС ₃ H ₇ С ₆ H ₁₃
CH ₃ CO
C ₂ H ₅ CO
НО
т 10

[0091] 更に、これらのピペリジン誘導体のうち、

NーメチルーNー(1ーメチルピペリジンー4ーイル)ー4ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(1)、

N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(2)、

NーメチルーNー(1ーシクロプチルピペリジンー4ーイル)ー4ー[4ー(ピペリジンー1 ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(3)、

N-メチル-N-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(4)、

NーメチルーNー(1ーシクロヘキシルピペリジン-4ーイル)-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(5)、

NーメチルーNー(1ーシクロヘキシルメチルピペリジンー4ーイル)ー4ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(6)、

NーメチルーNー[(3R)-1-シクロペンチルピロリジン-3-イル)]-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(7)、

NーメチルーNー[(3S)-1-シクロペンチルピロリジン-3-イル)]-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(8)、

NーメチルーNー[(3R)ー1ーベンジルピロリジンー3ーイル)]ー4ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(9)、

NーメチルーNー[(3R)-1ーベンジルピロリジン-3ーイル)]-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(10)、

N-(ピリジン-4-イル)-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(11)、

2-{4-(4-ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベングイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロインキノリン(12)、

1-{4-(4-ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベングイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン(13)、

. 1ー{4ー(4ーピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベングイルー4ーフェニル

ピペラジン(14)、

N-メチル-N-[1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(15)、

NーメチルーNー(チオフェンー2ーイル)メチルー4ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(16)、

NーメチルーNーフェネチルー4ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル] ベンズアミド(17)、

1-{4-(4-ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベングイルピペリジン(19)

NーメチルーNー(1ーメチルピペリジンー4ーイル)ー4ー[4ー(ピロリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(20)が好ましい。

[0092] 更に、本発明のピペリジン誘導体として、

N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-[4-(アゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド (21)、

N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-カルボキサミド(22)、

N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-[4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(23)、

2-[(4-ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-(3-ピリジル)ピリミジン (25)、

2-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピリミジン(26)、

2-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-(3,5-ジクロロフェニル)ピリミジン(27)、

- 2-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-(2-ナフチル)ピリミジン (28)、
- 2-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-[4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル]ピリミジン(29)、
- 1-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-4-(3-ピリジル)ベンゼン(30)、
- 1-(ピペリジン-1-イルメチル)-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンゼン(31)等が好ましい。
- [0093] かかる一般式(I)で表されるピペリジン誘導体の薬学的に許容される塩としては、特に限定されるものではなく、例えば、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩や、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩、炭酸塩等の無機酸塩や、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルキルスルホン酸塩や、ベンゼンスルホン酸塩、pートルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩や、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩や、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸等の有機酸などの酸付加塩を挙げることができ、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩や、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩や、アンモニウム塩、グアニジン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等の有機塩基等の塩基付加塩を挙げることができる。更に、本発明の一般式(I)で表されるピペリジン誘導体は、これらのエステルであってもよく、また、遊離化合物又はその薬学的に許容し得る塩若しくはエステルの任意の水和物又は溶媒和物としての存在であってもよい。
- [0094] 本発明の一般式(I)で表されるピペリジン誘導体の製造方法について説明する。一般式(I)で表されるピペリジン誘導体は、公知の反応手段や、公知方法に従って、通常の液相における合成法のみならず、近年発達の目覚ましい例えばコンビナトリアル合成法やパラレル合成法等の固相を用いた方法によっても製造することができる。
- [0095] 本発明の一般式(I)で表されるピペリジン誘導体の製造方法を、以下に説明する。 [製造方法1]

一般式(Ia)

[0096] [化44]

$$\begin{array}{c|c}
R^1 & R^2 \\
\hline
 & X^1 & N
\end{array}$$
(1a)

[式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 及び R^2 は、上記一般式(I)における X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 及び R^2 とそれぞれ同義の基を示し、 L^1 は脱離基を示す。]で表される化合物と、一般式(IIa)

[式中、Metは金属原子含有原子団を示し、Ylpは、上記一般式(II)

[0097] [化45]

$$-(0)\frac{1}{1}L_{1}\begin{pmatrix}0\\k\\M\end{pmatrix}_{1}Q_{1}$$
(11)

で表されるYと同義の基、又はそれらの置換基に含まれるアミノ基、水酸基、カルボキシル基等において保護基を有する基を示す。]で表される化合物とを触媒存在下、 反応させ、一般式(Ib)

[0098] [化46]

[式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 及び R^2 は、一般式(Ia)における X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 及び R^2 とそれぞれ同じ基を示し、 Y^{1p} は、一般式(IIa)における Y^{1p} と同じ基を示す。]で表される化合

物とし、必要に応じてY¹⁰における官能基の保護基の除去又は変換(アミン残基のアシル化、カルボン酸残基のアミド化、アルコール残基のアルキル化等)を行なうことにより、一般式(I-1)

[0099] [化47]

$$\begin{array}{c|c}
 & R^1 & R^2 \\
 & X^1 & N & X^3 \\
 & X^2 & X^2
\end{array}$$

[式中、X¹、X²、X³、R¹及びR²は、一般式(Ib)におけるX¹、X²、X³、R¹及びR²とそれ ぞれ同じ基を示し、Yは一般式(Ib)におけるY¹ºにおいて官能基の保護基を除去又 は変換した基を示す。]で表される化合物を製造することができる。

- [0100] 上記一般式(IIa)におけるMetで表される金属原子含有原子団は、クロスカップリング反応に一般的に用いられる有機金属原子団が好ましく、かかる金属原子含有原子団に含有される金属原子としては、例えばリチウム、ホウ素、珪素、マグネシウム、アルミニウム、亜鉛、錫等、より好ましくはホウ素、亜鉛、錫等が挙げられ、これらの金属原子含有原子団の具体的な形態としては、例えばホウ素についてはホウ酸又はホウ酸エステル等、亜鉛については塩化亜鉛、臭化亜鉛又はヨウ化亜鉛等、錫についてはトリ低級アルキル錫等を挙げることができる。一般式(IIa)におけるYの保護基を含むY¹については後述する。
- [0101] 上記一般式(Ia)で表される化合物と一般式(IIa)で表される化合物から、一般式(Ib)で表される化合物を製造する反応は、通常、化合物(Ia)の1モルに対して、化合物(IIa)を0.5モルないし5モル、好ましくは0.7モルないし3モル用いて行われる。反応に用いられる触媒としては、例えば、銅、ニッケル、パラジウム等のクロスカップリング反応で一般的に用いられる遷移金属が挙げられ、より具体的には、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(I)クロリド、[1,1'ービス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)クロリド、[1,1'ービス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム

(II)ジクロリド等が好ましい。反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば水、ベンゼン、トルエン、キシレン、塩化メチレン、クロロホルム、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等又はその混合溶媒等が好適である。反応温度は、通常、室温ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは20℃ないし200℃である。反応時間は、通常、30分間ないし7日間、好ましくは3時間ないし2日間である。

- [0102] また上記一般式(Ia)で表される化合物と一般式(IIa)で表される化合物との反応は、塩基の存在下で行うことが好ましく、当該塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン等の有機塩基が挙げられる。当該塩基の使用量としては、通常、一般式(Ia)で表される化合物1モルに対して、当該塩基を0.5モルないし5モル、好ましくは0.7モルないし3モル用いて行われる。
- [0103] 上記一般式(Ia)で表される化合物と一般式(IIa)で表される化合物との反応におい ・て、一般式(Ia)で表される化合物や、一般式(IIa)におけるY¹⁹において、反応に関与 させないアミノ基、イミノ基、水酸基、カルボキシル基、オキソ基、カルボニル基等につ いて保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することができ る。かかるアミノ基若しくはイミノ基の保護基としては、その機能を有するものであれば いずれのものであってもよく、例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、3,4-ジメ トキシベンジル基、oーニトロベンジル基、pーニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリ チル基等のアラルキル基や;ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、 ピパロイル基等の低級アルカノイル基や;ベングイル基、フェニルアセチル基、フェノ キシアセチル基等のアリールアルカノイル基や:メトキシカルボニル基、エトキシカル ボニル基、プロピルオキシカルボニル基、tertープトキシカルボニル基等の低級アル コキシカルボニル基や;ベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカル ボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基や; トリ メチルシリル基、tertーブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基や:テトラ ヒドロピラニル基や;トリメチルシリルエトキシメチル基や;メチルスルホニル基、エチル スルホニル基等の低級アルキルスルホニル基や:ベンゼンスルホニル基、トルエンス

ルホニル基等のアリールスルホニル基などが挙げられ、特にアセチル基、ベングイル基、tertープトキシカルボニル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、メチルスルホニル基等が好ましい。

- [0104] 一般式(Ia)で表される化合物や、一般式(IIa)におけるY¹⁰において、反応に関与させない水酸基の保護基としては、その機能を有するものであればいずれのものであってもよく、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tertープチル基等の低級アルキル基や;トリメチルシリル基、tertーブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基や;メトキシメチル基、2ーメトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基や;テトラヒドロピラニル基や;トリメチルシリルエトキシメチル基;ベンジル基、pーメトキシベンジル基、2,3ージメトキシベンジル基、oーニトロベンジル基、pーニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基や;ホルミル基、アセチル基等のアシル基などが挙げられ、特にメチル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリチル基、トリチル基、ナージメチルシリルエトキシメチル基、オージメチルシリルを、アセチル基等が分ましい。
- [0105] 一般式(Ia)で表される化合物や、一般式(IIa)におけるY¹でにおいて、反応に関与させないカルボキシル基の保護基としては、その機能を有するものであればいずれのものであってもよく、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tertーブチル基等の低級アルキル基や; 2, 2, 2ートリクロロエチル基等のハロ低級アルキル基や; 2ープロペニル基等の低級アルケニル基や; ベンジル基、pーメトキシベンジル基、pーニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基などが挙げられ、特にメチル基、エチル基、tertーブチル基、2ープロペニル基、ベンジル基、pーメトキシベンジル基、ベンズヒドリル基等が好ましい。
- [0106] 一般式(Ia)で表される化合物や、一般式(IIa)におけるY¹でにおいて、反応に関与させないオキソ基又はカルボニル基の保護基としては、その機能を有するものであればいずれのものであってもよく、例えばエチレンケタール、トリメチレンケタール、ジメチルケタール等のアセタール、ケタール等が挙げられる。
- [0107] このようにして得られた一般式(Ib)で表される化合物を常法に従って精製し、又は精製することなく、式中、Y^{1p}に保護されたアミノ基、水酸基、カルボキシル基、オキソ

基及びカルボニル基等を有する場合、かかる保護基の除去又は変換を行うことにより、一般式(I-1)で表される化合物を製造することができる。かかる保護基の除去法は、当該保護基の種類及び目的化合物(I-1)の安定性等により異なるが、例えば文献記載の方法[プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. グリーン(T. W. Greene)著、John Wiley & Sons社(1981年)参照]又はそれに準じる方法に従って、酸又は塩基を用いる加溶媒分解、例えば0.01モルないし大過剰の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸等、又は等モルないし大過剰の塩基、好ましくは水酸化カリウム、水酸化カルシウム等を作用させる方法や、水素化金属錯体等を用いる化学的還元、又はパラジウムー炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行うことができる。

[製造方法2]

一般式(Ic)

[0108] [化48]

$$Y^{1p}$$
 X^{1}
 X^{2}
 X^{2}
(1c)

[式中、 X^1 及び X^2 は上記一般式(I)における X^1 及び X^2 とそれぞれ同義の基を示し、 Y^{1p} は上記一般式(II)で表されるYと同義の基、又はそれらの置換基に含まれるYミノ基、水酸基、カルボキシル基等の保護基を有する基を示し、 L^2 は脱離基を示す。]で表される化合物と、一般式(Id)

[0109] [化49]

$$\begin{array}{c|c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & &$$

[式中、 R^1 、 R^2 及び X^3 は上記一般式(I)における R^1 、 R^2 及び X^3 とそれぞれ同義の基を

示す。]で表される化合物とを塩基性条件下又は触媒存在下で反応させ、一般式(Ie

[0110] [化50]

$$\begin{array}{c|c}
 & R^1 & R^2 \\
 & X^1 & N & X^3 \\
 & X^2 & X^2
\end{array}$$
(1e)

[式中、 X^1 、 X^2 及び Y^{1p} は一般式(Ic)における X^1 、 X^2 及び Y^{1p} とそれぞれ同じ基を示し、 X^3 、 R^1 及び R^2 は一般式(Id)における X^3 、 R^1 及び R^2 とそれぞれ同じ基を示す。]で表される化合物とし、必要に応じて Y^{1p} における官能基の保護基の除去又は変換(Tミン残基のTシル化、カルボン酸残基のTミド化、Tルコール残基のTルキル化等)を行なうことにより、一般式(I-2)

[0111] [化51]

$$\begin{array}{c|c}
R^1 & R^2 \\
\hline
N & X^3 \\
\hline
Y & X^2
\end{array}$$

$$(1-2)$$

[式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 及び R^2 は、一般式(Ie)における X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 及び R^2 とそれ ぞれ同じ基を示し、Yは一般式(Ie)における Y^{1p} において官能基の保護基を除去又は変換した基を示す。]で表される化合物を製造することができる。

[0112] それぞれの化合物やY¹でにおいて反応に関与させない官能基に対しての保護基の 導入や、反応後のかかる保護基の除去又は変換や、反応終了後の処理等は、上述 の製造方法1に記載した方法に準じた方法により行うことができる。

[製造方法3]

一般式(If)

[0113] [化52]

[式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 、及び R^2 は上記一般式(I)における X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 及び R^2 とそれぞれ同義の基を示し、Metは金属原子含有原子団を示す。]で表される化合物と、一般式(IIb)

$$Y^{1P}-L^2$$
 (IIb)

[式中、 Y^{1p} は、上記一般式(II)で示されるYと同義の基、Yはそれらの置換基に含まれるYと、大酸基、カルボキシル基等の保護基を有する基を示し、 L^{2} は一般的な脱離基を示す。]で表される化合物とを触媒存在下、反応させ、一般式(Ig)

[0114] [化53]

$$Y^{1p} = \begin{bmatrix} X^1 & X^2 \\ X^2 & X^2 \end{bmatrix}$$
 (1g)

[式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 及び R^2 は一般式(If)における X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 及び R^2 とそれぞれ同じ基を示し、 Y^{1p} は一般式(IIb)における Y^{1p} と同じ基を示す。]で表される化合物とし、必要に応じて Y^{1p} における官能基の保護基の除去又は変換(アミン残基のアシル化、カルボン酸残基のアミド化、アルコール残基のアルキル化等)を行なうことにより、一般式(I-3)

[0115] [化54]

[式中、X¹、X²、X³、R¹及びR²は、一般式(Ig)におけるX¹、X²、X³、R¹及びR²とそれ ぞれ同じ基を示し、Yは、一般式(Ig)におけるY¹⁹において官能基の保護基を除去又 は変換した基を示す。]で表される化合物を製造することができる。

- [0116] 上記各製造方法において使用する出発物質である一般式(Ia)、一般式(IIa)で表される化合物や、一般式(Ic)、一般式(Id)で表される化合物や、一般式(IIb)で表される化合物は、公知の方法若しくはそれに準じる方法、又は実施例・参考例に記載する方法等を必要に応じ適宜組み合わせることにより得ることができる。
- [0117] また、上記製造方法において使用する出発物質である一般式(If)で表される化合物は、
 - 1)一般式(Ia)で表される化合物と低級アルキル金属との反応
 - 2) 一般式(Ia) で表される化合物と低級アルキル金属と反応した後、金属ハラ イド 若しくはエステルとの反応
 - 3)一般式(Ia)で表される化合物と触媒存在下、例えば、ビス(トリ低級アル キルスズ)若しくは、ビス(ボロン酸エステル)との反応 により得ることができる。
- [0118] また、上記製造方法において、生成される一般式(Ib)、一般式(I-1)、一般式(Ie)、一般式(I-2)、一般式(Ig)又は一般式(I-3)で表される化合物は、通常の分離手段により容易に単離精製できる。かかる手段としては、例えば溶媒抽出、再結晶、カラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー等を例示することができる。
- [0119] 一般式(I)で表されるピペリジン誘導体の薬学的に許容できる塩の製造方法は、上 記方法等によって得られたピペリジン誘導体に酸、塩基を付加する方法を挙げること

ができる。ピペリジン誘導体の酸付加塩を製造するには、例えば、ピペリジン誘導体に塩酸、フッ化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等のハロゲン化水素酸、硝酸、過塩素酸、硫酸、燐酸、炭酸等の無機酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の低級アルキルスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、pートルエンスルホン酸等のアリールスルホン酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、シュ酸、マレイン酸等の有機酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等のアミノ酸等の有機酸を添加することができる。また、ピペリジン誘導体の酸付加塩を製造するには、例えば、ピペリジン誘導体にナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、グアニジン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等の有機塩基を添加することにより製造することができる。

- [0120] また、一般式(I)で表されるピペリジン誘導体のエステルも、常法により製造することができ、逆に、一般式(I)で表されるピペリジン誘導体の薬学的に許容され得る塩又はエステルの変換により、遊離のピペリジン誘導体とすることも常法に従って行うことができる。
- [0121] 一般式(I)で表されるピペリジン誘導体又はその薬学的に許容される塩は、ヒスタミンH3受容体発現細胞へのN α —methylhistamine(ヒスタミンアナログ)の結合を著しく阻害し、ヒスタミンH3受容体アンタゴニスト又はインバースアゴニストとして有効に作用する。また、 $R-\alpha$ —methylhistamine(選択的アゴニスト)のin vitroでの作用を著しく阻害する。
- [0122] 本発明のヒスタミンH3受容体アンタゴニスト又はインバースアゴニストは、一般式(I)で表されるピペリジン誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分とするものであれば、特に制限されるものではなく、投与方法も経口又は非経口的いずれであってもよく、投与に適する形態に製剤化して適用することができる。かかるヒスタミンH3受容体アンタゴニスト又はインバースアゴニストは、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝等の代謝系疾患や、例えば狭心症、急性・うっ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患や、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、アルツハイマー氏病、パーキンソン病、睡

眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、てんかん、モルヒネ耐性、麻薬 依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患に効能を有する。

- [0123] 本発明の一般式(I)で表されるピペリジン誘導体又はその薬学的に許容される塩を 臨床的に用いるにあたり、その投与形態に合わせ薬剤学的に許容される添加剤を加 え各種製剤化して投与することができる。その際の添加剤としては、製剤分野におい て通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸 化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキ シメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン 、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水りん酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナ トリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポ リソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニル ピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルア ルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキ ストリン又はヒドロキンプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。
- [0124] これらの添加剤との混合物として製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤;又は例えばシロップ剤、エリキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤にあっては、適用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。これらの製剤中、一般式(I)で表されるピペリジン誘導体又はその薬学的に許容される塩を全薬剤1.0~100重量%、好ましくは1.0~60重量%の割合で含有することができる。
- [0125] 本発明の一般式(I)で表されるピペリジン誘導体又はその薬学的に許容される塩を臨床の場で使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする処置効果の種類と範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人1日あたり、0.01~100mg/kg、好ましくは0.03~1mg/kgを1~数回に分けて、また非経口投与の場合は、0.001~10mg/kg、好ましくは0.0

01~0.1mg/kgを1~数回に分けて投与することができるが、この範囲に限定され、 ることはなく、通常の内科医、獣医又は臨床医が病状進行を阻止し、抑制し又は停止させるに必要と判断する効果的薬物量を投与することができる。

- [0126] 本発明の一般式(I)で表されるピペリジン誘導体又はその薬学的に許容される塩は、代謝障害及び/又は摂食障害、循環器系障害、中枢及び末梢神経系障害に対して治療上有効な1種又は2種以上の他剤と組み合わせて使用することができる。そのような組み合わせの個々の成分は、処置期間中、同時、別々の異なる時又は時間をおいて順次に、分割された又は単一の製剤で投与することができる。かかる成分として、例えば高血圧、肥満に関連する高血圧、高血圧関連疾病、心臓肥大、左心室肥大、代謝性疾患、肥満、肥満関連疾病等に有効な薬剤を挙げることができ、いわゆるコンビネーション療法の併用用薬剤として併用することができる。
- かかるコンビネーション療法の併用用薬剤は、本発明の一般式(I)で表されるピペリ [0127]ジン誘導体又はその薬学的に許容される塩とその1種又は2種以上を同時に投与す る場合、単一の投与形態である医薬組成物であってもよく、同時に、別々に、又は順 次に投与する場合、異なった包装であってもよい。併用用薬剤の投与量は、臨床上 用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等 により適宜選択することができる。併用用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与 時に、本発明の一般式(I)で表されるピペリジン誘導体又はその薬学的に許容される 塩と併用用薬剤とを適宜組み合わせて適用することができる。併用用薬剤との投与 形態としては、例えば、1)本発明の化合物と併用用薬剤とを同時に製剤化して得ら れる単一の製剤の投与、2)本発明の化合物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得 られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3)本発明の化合物と併用用薬剤 とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投 与、4)本発明の化合物と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異・ なる投与経路での同時投与、5)本発明の化合物と併用用薬剤とを別々に製剤化し て得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、本発 明の化合物、併用用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)等が挙げら れる。本発明の一般式(I)で表されるピペリジン誘導体又はその薬学的に許容される

塩と併用用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

かかる併用用薬剤に適用できる糖尿病治療薬としては、例えば1)グリダゾン類([0128]glitazones) [例えばシグリダゾン(ciglitazone)、ダルグリダゾン(darglitazone)、エング リダゾン(englitazone)、イサグリダゾン(isaglitazone)(MCC-555)等]、ピオグリタゾン(pioglitazone)、ロシグリダゾン(rosiglitazone)、トログリタゾン(troglitazone)、 BRL49653、CLX-0921、5-BTZD、GW-0207、LG-100641、LY-300512等のPPAR γ アゴニスト; 2)メトホルミン (metformin)、ブホルミン (buformin)、フェンホルミン(phenformin) 等のビグアナイド剤;3)プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害剤;4) アセトヘキサミド、クロルプロパミド、ジアビネス(diabinese)、グリベンクラミド(glibenclamide)、グリピジド(glipizide)、グリブリド(glyburide)、グリメピリド(glimepiride) 、グリクラジド(gliclazide)、グリペンジド(glipentide)、グリキドン(gliquidone)、グリソラミ ド(glisolamide)、トラザミド、トルブタミド等のスルホニルウレア;5)レパグリニド(repaglinide)、ナテグリニド(nateglinide)等のメグリチニド(meglitinides)類;6)アカルボ ース(acarbose)、アジポシン(adiposine)、カミグリボース(camiglibose)、エミグリテート (emiglitate)、ミグリトール(miglitol)、ボグリボース(voglibosé)、プラジミシンーQ(pradimicin-Q)、サルボスタチン(salbostatin)、CKD-711、MDL-25,673、 MDL-73,945、MOR14等の α ーグルコシドヒドロキシラーゼ阻害薬;7)テンダミスタット (tendamistat)、トレスタチン(trestatin)、Al3688等の α ーアミラーゼ阻害剤:8)リノグリ リド(linogliride)、A-4166等のインスリン分泌促進剤;9)クロモキシル(clomoxir)、エト モキシル(etomoxir)等の脂肪酸酸化抑制剤;10)ミダグリゾール(midaglizole)、イサグ リドール(isaglidole)、デリグリドール(deriglidole)、イダゾキサン(idazoxan)、エラロキ サン (earoxan)、フルパロキサン (fluparoxan) 等のA2アンタゴニスト;11)ビオタ (biota) 、LP-100、ノバラピド、insulin detemir、insulin lispro、insulin glargine、インスリン亜鉛 、Lys-Pro-インスリン、GLP-1(73-7)、GLP1アミド(7-36)等のインスリン又はイン スリンミメティックス;12)JTー501、ファルグリタゾール(farglitazar)等の非チアゾリジン ジオン;13)CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、 LR-90及びSB219994等のPPAR α / γ 双アゴニスト等が挙げられる。

- また、上記併用用薬剤に適用できる高脂血症治療薬としては、例えば、1)コレステリ ルアミン、コレセヴェレム(colesevelem)、コレスチポール(colestipol)、交差デキストラ ンのジアルキルアミノアルキル誘導体、Colestid登録商標、LoCholest登録商標、 Questran登録商標等の胆汁酸吸収促進剤;2)アトルバスタチン(atorvastatin)、イタ バスタチン(itavastatin)、フルバスタチン(fluvastatin)、ロバスタチン(lovastatin)、プ ラバスタチン(pravastatin)、リバスタチン(rivastatin)、ロスバスタチン(rosuvastatin)、 シンパスタチン(simvastatin)、ZD-4522等のHMG-CoA還元酵素阻害薬;3)H MG-CoA合成阻害剤:4)スナトールエステル、β-シトステロール、ステロールグル コシド、エゼチミベ(ezetimibe)等のコレステロール吸収阻害剤:5)アバシミベ(avasimibe)、エフルシミベ(eflucimibe)、KY-505、SMP-709等のアシルコエンザイムA コレステロールアシル転移酵素阻害剤;6)JTT705、トルセトラピブ(torcetrapib)、 CP532632、BAY-63-2149、SC-591、SC-795等のCETP阻害剤;7)スクワレン合成阻 害剤、8)プロブコール等の抗酸化剤、9)ベクロフィブラート、ベンザフィブラート、シプ ロフィブラート、クロフィブラート、エトフィブラート、フェノフィブラート、ジェンカベン(・ gemcabene)、ジェンフィブロジル(gemfibrozil)、GW-7647、BM-170744、LY-518674 、フィブリック酸誘導体(例えばAtromid登録商標、Lopid登録商標、Tricor登録商標 等)等のPPAR αアゴニスト;10)GW-4064、SR-103912等のFXRレセプターアンタゴ ニスト;11)GW3965、T9013137、XTCO-179628等のLXRレセプターアゴニスト;12) ナイアシン等のリポプロテイン合成阻害剤;13)レニンーアンジオテンシン系阻害剤; 14)ミクロゾーム性トリグリセリド輸送阻害剤;15)BARA1453、SC435、PHA384640、 S-435、AZD7706等の胆汁酸再吸収阻害剤;16)GW501516、GW590735等のPPAR δ アゴニスト;17)トリグリセリド合成阻害剤;18)LAB687、CP346086等のMTTP阻害 剤;19)低密度リポプロテイン;20)スクワレンエポキシダーゼ阻害剤;21)血小板凝集阻 害剤;22)MK-591等の5ーリポキシゲナーゼ活性化タンパク阻害剤;等が挙げられる
- [0130] また、上記併用用薬剤に適用できる高血圧治療薬としては、例えば1)クロロチアリドン、クロロチアジド、ジクロロフェナミド、ヒドロフルオロチアジド、インダパミド(indapamide)、ヒドロクロロチアジド等のチアジド系;ブメタニド(bumetanide)、エサクリニ

ック酸(ethacrynic acid)、フロセミド、トルセミド等のループ系、アミロリド、トリアムテレ ン等のナトリウム系、スピロノラクトン、エピレノン等のアルドステロンアンタゴニスト系等 の利尿剤;2)アセブトロール(acebutolol)、アテノロール、ベタゾロール(betaxolol)、 ベバントロール(bevantolol)、ビソプロロール(bisoprolol)、ボピンドロール(bopindolol)、カルテオロール(carteolol)、カルベジロール(carvedilol)、セリプロロール(celiprolol)、エスモロール(esmolol)、インデノロール(indenolol)、メタプロロール(metaprolol)、ナドロール (nadolol)、ネビボロール (nebivolol)、ペンブトロール (penbutolol)、ピンドロール、プロパノロール、ソタロール、タータトロール(tertatolol)、 チリンロール(tilisolol)、チモロール等のβーアドレナリンブロッカー;3)アムロジピン(amlodipine)、アラニジピン(aranidipine)、アゼルニジピン(azelnidipine)、バルニジピ ン(barnidipine)、ベニジピン(benidipine)、ベプリジル(bepridil)、シナルジピン(cinaldipine)、クレビジピン(clevidipine)、ジルチアゼム(diltiazem)、エホニジピン(efonidipine)、フェロジピン(felodipine)、ガロパミル(gallopamil)、イスラジピン(isradipine)、ラシジピン(lacidipine)、レミルジピン(lemildipine)、レルカニジピン(lercanidipine)、ニカルジピン(nicardipine)、ジフェニピン(nifedipine)、ニルヴァジピン (nilvadipine)、ニモデピン(nimodepine)、シソルジピン(nisoldipine)、ニトレジピン(ni trendipine)、マニジピン(manidipine)、プラニジピン(pranidipine)、バラパミル(verapamil) 等のカルシウムチャンネルブロッカー;4)ベナゼプリル、カプトプリル、シラ ザプリル(cilazapril)、デラプリル(delapril)、エナラプリル、フォシノプリル(fosinopril)、 イミダプリル、ロシノプリル、モエキシプリル(moexipril)、キナプリル(quinapril)、キナ プリラット(quinapril)、ラミプリル (ramipril)、ペリンドプリル (perindopril)、ペリンドロプリ ル (perindropri)、カニプリル (quanipril)、スピラプリル (spirapril)、テノカプリル (tenocapril)、トランドラプリル (trandolapril)、ゾフェノプリル (zofenopril) 等のアンジオ テンシン変換酵素阻害薬;5)オマパトリラット(omapatrilat)、カドキサトリル(cadoxatril) 、エカドトリル、フォシドトリル(fosidotril)、サンパトリラット(sampatrilat)、AVE7688、 ER4030等の中性エンドペプチダーゼ阻害剤;6)テゾセンタン(tezosentan)、A308165 、YM62899等のエンドセリンアンタゴニスト;7)ヒドララジン、クロニジン、ミノキシジル、 ニコチニルアルコール等の血管拡張剤:8)カンデサルタン、エプロサルタン、イルベ

サルタン、ロサルタン、プラトサルタン(pratosartan)、タソサルタン(tasosartan)、テルミサルタン(telmisartan)、バルサルタン、EXP-3137、FI6828K、RNH6270等のアンジオテンシンII拮抗薬;9)=プラジロール、アロチノロール、アモスラロール等の α / β アドレナリンプロッカー;10)テラゾシン、ウラピジル(urapidil)、プラゾシン、ブナゾシン、トリマゾシン、ドキサゾシン、ナフトピジル、インドラミン、WHIP164、XEN010等の α 1 ブロッカー;11)ロフェキシジン(lofexidine)、チアメニジン(tiamenidine)、モキソニジン(moxonidine)、リレメニジン(rilmenidine)、グアノベン(guanobenz)等の α 2アゴニスト;12)アルドステロン阻害剤等が挙げられる。

[0131] また、上記併用用薬剤に適用できる抗肥満薬としては、例えば1)パロセチン(paroxetine)、フルオキセチン(fluoxetine)、フェンフルラミン(fenfluramine)、フルボキ サミン(fluvoxamine)、セルトラリン(sertraline)、イミプラミン等の5HT(セロトニン)トラン スポーター阻害剤;2)GW320659、デシプラミン、タルスプラム(talsupram)、ノミフェン シン等のノルエピネフリントランスポーター阻害剤;3)リモナバント(Sanofi Synthelabo)、 SR-147778(Sanofi Synthelabo)、BAY-65-2520(バイエル)、SLV-319(ソルベイ)、その 他USP5,532,237、USP4,973,587、USP5,013,837、USP5,081,122、USP5,112,820、 USP5,292,736, USP5,624,941, USP6,028,084, WO96/33159, WO98/33765, WO98/43636, WO98/43635, WO01/09120, WO01/96330, WO98/31227, WO98/41519, WO98/37061, WO00/10967, WO00/10968, WO97/29079, WO99/02499, WO01/58869, WO02/076949, WO01/64632, WO01/64633, WO01/64634、WO03/006007、WO03/007887及びEP-658546に開示化合物等のカ ンナビノイド1受容体1(CB-1)アンタゴニスト/インバースアゴニスト;4)WO01/87355 、WO02/08250等に開示化合物等のグレリンアンタゴニスト;5)チオペラミド、3ー(1H イミダゾールー4ーイル)プロピル Nー(ペンテニル)カーボネート、クロベンプロピット (clobenpropit)、ヨードフェンプロピット、イモプロキシフェン、GT2395、A331440、... WO02/15905に開示化合物、O-[3-(1H-イミダゾ-4-イル)プロパノール]カーバメート 、ピペラジン含有H3受容体アンタゴニスト(Lazewska, D. et al., Pharmazie, 56:927-32 (2001)、ベンゾフェノン誘導体(Sasse, A. et al., Arch. Pharm.(Weinheim) 334:45-52 (2001))、置換N-フェニルカーバメート(Reidemeister, S. et al., Pharmazie,

55:83-6(2000))、プロキシフェン誘導体(Sasse, A. et al., J. Med. Chem..43:3335-43(2000))等のヒスタミン(H3)アンタゴニスト/インバースアゴニスト: 6)T-226296(Takeda)、SNP-7941(Synaptic)、その他WO01/82925、WO01/87834、 WO02/051809、WO02/06245、WO02/076929、WO02/076947、WO02/04433、 WO02/51809、WO02/083134、WO02/094799、WO03/004027及び特開 2001-226269号に開示の化合物等のMCH-1Rアンタゴニスト;7)MCH-2Rアゴ ニスト/アンタゴニスト;8)3ークロロ-5-(1-(6-[2-(5-エチル-4-メチル-チアゾール-2-イル)-エチル]-4-モルホリニル-4-イル-ピリジン-2-イルアミノ)-エチル)フェニル]カル バミン酸イソプロピルエステル、BIBP3226、BIBO3304、LY-357897、CP-671906、 GI-264879、その他USP6001836、WO96/14307、WO01/23387、WO99/51600、 WO01/85690、WO01/85098、WO01/85173及びWO01/89528に開示化合物等のN PY1アンタゴニスト;9)152804、GW-569180A、GW-594884A、GW-587081X、 GW-548118X、FR235,208、FR226928、FR240662、FR252384、1229U91、 GI-264879A、CGP71683A、LY-377897、LY366377、PD-160170、SR-120562A、 SR-120819A、JCF-104、H409/22、その他USP6,140,354、USP6,191,160、 USP6,258,837、USP6,313,298、USP6,337,332、USP6,329,395、USP340,683、 USP6,326,375、USP6,329,395、USP6,337,332、USP6,335,345、EP-01010691、 EP-01044970, WO97/19682, WO97/20820, WO97/20821, WO97/20822, WO97/20823、WO98/27063、WO00/107409、WO00/185714、WO00/185730、 WO00/64880, WO00/68197, WO00/69849, WO01/09120, WQ01/14376, WO01/85714, WO1/85730, WO01/07409, WO01/02379, WO01/02379, WO01/23388, WO01/23389, WO01/44201, WO01/62737, WO01/62738, WO01/09120、WO02/20488、WO02/22592、WO02/48152、WO02/49648、 WO02/094789及びNorman et al., J. Med. Chem. 43:4288-4312 (2000)に開示の化 合物等のNPY5アンタゴニスト;10)ヒト組換えレプチン(PEG-OB,Hoffman La Roche) 、組換えメチオニルレプチン(アムゲン)等のレプチン:11)USP5,552,524、 USP5,552,523、USP5,552,522、USP5,521,283、WO96/23513、WO96/23514、 WO96/23515、WO96/23516、WO96/23517、WO96/23518、WO96/23519及び

WO96/23520に開示化合物等のレプチン誘導体;12)ナルメフェン(Revex登録商標)、 3-メトキシナルトレキソン、ナロキソン、ナルトレキソン、WO00/21509の開示化合物 等のオピオイドアンタゴニスト;13)SB-334867A、その他WO01/96302、WO01/68609 、WO02/51232、WO02/51838及びWO03/023561に開示化合物等のオーレキシンン タゴニスト;14)ボンベシン受容体サブタイプ3アゴニスト;15)AR-R15849、GI-181771、 JMV-180、A-71378、A-71623、SR-146131、その他USP-5739106に開示化合物等 のコレシストキニンA (CCK-A) アゴニスト; 16) GI-181771 (Glaxo-SmithKline)、 SR146131(Sanofi Synthelabo)、ブタビンダイド(butabindide)、PD170,292、PD149164(ファイザー)等のCNTF(ciliary neurotrophic factors); 17) axokine(Regeneron)、その他 WO94/09134、WO98/22128、WO99/43813に開示の化合物等のCNTF誘導体 ;18)NN703、ヘキサレリン(hexarelin)、MK-0677、SM-130686、CP-424.391、. L-692,429、L-163,255、USP6358951、アメリカ特許庁出願番号2002/049196、同 2002/022637、WO01/56592、WO02/32888に開示の化合物等の成長ホルモン分泌 受容体アゴニスト:19)BVT933、DPCA37215、IK264、PNU22394、WAY161503、 R-1065、YM348、その他USP3,914,250、WO02/36596、WO02/48124、 WO02/10169、WO01/66548、WO02/44152、WO02/51844、WO02/40456及び WO02/40457に開示の化合物等のセロトニンレセプター2Cアゴニスト:20)メラノコル チン3受容体アゴニスト;21)CHIR86036(Chiron)、ME-10142、ME-10145(Melacure)、 その他WO99/64002、WO00/74679、WO01/991752、WO01/74844、WO01/70708、 WO01/70337, WO01/91752, WO02/059095, WO02/059107, WO02/059108, WO02/059117, WO02/12166, WO02/11715, WO02/12178, WO02/15909, WO02/068387、WO02/068388、WO02/067869、WO03/007949及びWO03/009847 に開示の化合物等のメラノコルチン4受容体アゴニスト;22)シブトラミン(Meridia登録商 標/Reductil登録商標)及びその塩、その他USP4,746,680、USP4,806,570、 USP5,436,272、アメリカ特許庁出願番号2002/0006964、WO01/27068及び WO01/62341に開示の誘導体等のモノアミン再吸収阻害剤;23)デキシフェンフルラミ ン(dexfenfluramine)、フルオレチン(fluoxetine)、その他USP6,365,633、 WO01/27060及びWO01/162341に開示のセロトニン再取り込み阻害剤:24)グルカゴ

ン様ペプチド1(glucagon-like peptide1)アゴニスト;25)トピラメート(Topiramate) (Topimax登録商標);26)フィトファーム化合物57 (phytopharm)(例えば、 CP644,673);27)アセチルCoAカルボキシラーゼ2(ACC2)阻害剤 ;28)AD9677/TAK677(大日本製薬/武田薬品)、CL-316,243、SB418790、 BRL-37344、L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、 W427353、トレカドリン (Trecadrine)、ZenecaD7114、SR59119A、その他USP5705515 、USP5451677、WO01/74782及びWO02/32897、に開示化合物等のβアドレナリン レセプター3アゴニスト;29)ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1阻害剤 ;30)ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ2阻害剤:31)カルレニン(Cerulenin) 、C75等の脂肪酸合成阻害剤;32)テオフィリン、ペントキシフィレン(pentoxifylline)、ザ プリナスト(zaprinast)、シルデナフィル(sildenafil)、アミリノン(amrinone)、ミルリノン (milrinone)、シルスタミド(cilostamide)、ロピプラム(rolipram)、及びシロミラスト(cilomilast) 等のホスホジエステラーゼ阻害剤;32)KB-2611(KaroBioBMS)、その他 WO02/15845、特開2000-256190に開示の化合物等のサイロイドホルモンβアゴニス ト;33)フィタニン酸、4-[(E)-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニ ル)-1-プロペニル]安息香酸(TTNPB)、レチノイック酸(retinoic acid)、その他 WO99/00123に開示の化合物等のフィタニック酸(phytanic acid):34)オレオイルエス トロン、その他del Mar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9:202-9 (2001)に開示の 化合物等のアシルエストロゲン;35)グルココルチコイドアンタゴニスト:36)BVT3498、 BVT2733、その他WO01/90091、WO01/90090、WO01/90092に開示化合物等の 11-8 ヒト゚ロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型阻害剤;37)ステアリルcoA脱飽和剤1 阻害剤(stearoyl-CoA desaturase-1);38)イソロイシンチアゾリジド(isoleucine thiazolidide)、バリンピロリジド (valine pyrrolidide)、NVP-DPP728、AF237、P93/01、 TSL225、TMC-2A/2B/2C、FE999011、P9310/K364、VIP0177、SDZ274-444、その 他WO03/004498、WO03/004496、EP1258476、WO02/083128、WO02/062764、 WO03/000250、WO03/002530、WO03/002531、WO03/002553、WO03/002593、 WO03/000180及びWO03/000181に開示の化合物等のジペプチジルペプチダーゼ IV阻害剤:39)テトラヒドロリプタチン(orlistat/Xenical登録商標)、TritonWR1339、

RHC80267、リプスタチン、テアサポニン(tea saponin)、ジエチルウンベリフェリルホスフェート(diethylumbelliferyl phosphate)、FL-386、WAY-121898、Bay-N-3176、バリラクトン(valilactone)、エステラシン(esteracin)、エベラクトンA(ebelactone A)、エベラクトンB(ebelactone B)、RHC80267、その他WO01/77094、USP4,598,089、USP4,452,813、USP5,512,565、USP5,391,571、USP5,602,151、USP4,405,644、USP4,189,438及びUSP4,242,453に開示の化合物等のリパーゼ阻害剤;39)脂肪酸トランスポーター阻害剤;40)ジカルボキシレートトランスポータ阻害剤;41)グルコーストランスポーター阻害剤;42)ホスフェートトランスポーター阻害剤等が挙げられる。

- [0132] 本発明の一般式(I)で表されるピペリジン誘導体又はその薬学的に許容される塩との上記併用用薬剤の組み合わせとして、糖尿病治療薬及び高脂血症治療薬からなる群から選択される1種又は2種以上の薬剤との組み合わせは、代謝性疾患の予防又は治療に有用であり、特に、高血圧治療薬及び抗肥満薬と、糖尿病治療薬及び/又は高脂血症治療薬との組み合わせは、相乗的効果をもって代謝性疾患の予防又は治療に有用である。
- [0133] 本発明の代謝系疾患の予防剤又は治療剤は、一般式(I)で表されるピペリジン誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分とするものであれば特に限定されるものではない。

[0134] [化55]

$$\begin{array}{c|c}
 & R^1 & R^2 \\
 & X^3 & X^3 \\
 & X^2 & X^2
\end{array}$$

かかる一般式(I)中、 X^1 及び X^2 は独立して窒素原子又はCHを示し、 X^3 はO_s – (C H₂) を示し(ここで、sはO又は1を示し、mは(m+s)がO又は1~4となる整数を示す。)、Yは、一般式(II)

[0135] [化56]

$$-(0) \frac{1}{l} L_1 \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ k \end{pmatrix} \begin{pmatrix} M \end{pmatrix}_1 Q_1 \qquad (11)$$

(式(II)中、j、k又はlは、独立して0又は1を示し、 L_1 は $C1\sim C4$ のアルキレン基又は単結合を示し、Mは酸素原子又は一般式(III)

[0136] [化57]

(式(III)中、R⁰は、水素原子又はC1~C4のアルキル基を示す。)で表される基を示す。)で表される基を示し、Q は、未置換、又は、シアノ基、水酸基、低級アルキル基(該低級アルキル基は、さらに水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、アリール基、又はヘテロアリール基で置換されていてもよい。)、シクロアルキル基、低級アルコキシ基(該低級アルコキシ基は、さらにハロゲン原子で置換されていてもよい。)、ハロゲン原子、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、トリフルオロメチル基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アルカノイル基からなる群より選択される置換基を有する、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、縮合していてもよいC3~C9シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、又は縮合していてもよい3員~8員のヘテロ環基(該ヘテロ環基内に、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1~3有していてもよい。)を示す。)で表される基を示し、R¹及びR²は、独立して水素原子、ハロゲン原子、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、低級アルコキシ基、又は2若しくは3のフッ素原子で置換されたアセチル基を示し、sは0又は1を示し、mは(m+s)が0又は1~4となる整数を示す。

[0137] 本発明の代謝系疾患の予防剤又は治療剤は、一般式(I)中、 R^1 及び R^2 が水素原子を示し、 X^3 におけるmが1~3のいずれかの整数を示し、 x^3 0を示すことが好ましく

、また、一般式(II)で表されるYが、一般式(IV) [0138] [化58]

$$\begin{array}{c}
0\\
N\\
R^4
\end{array}$$

で表される基を示すことが好ましい。

[0139] 一般式(IV)中、R³が水素原子又は低級アルキル基を示し、R⁴が、一般式(V)

[0140] [化59]

[式(V)中、R⁵は、水素原子、低級アルキル基、C3~C8のシクロアルキル基、アラルキル基、又はヘテロアリール基を示し、nは、0又は1~4のいずれかの整数を示す。] で表される基を示すこと、

又は、一般式(IV)中、 R^3 が水素原子又は低級アルキル基を示し、 R^4 が、一般式(VI)

$$-(CH_2)$$
 $-A$ (VI)

[式(VI)中、Aは、アリール基、ヘテロアリール基、C4~C7のシクロアルキル基とアリール基の縮合双環基、又はC4~C7のシクロアルキル基とヘテロアリール基の縮合 双環基を示し、gは、0又は1~3のいずれかの整数を示す。]で表される基を示すこと

又は、一般式(IV)中、R³及びR⁴が、互いに結合する窒素原子と一体となった窒素 含有ヘテロシクロ環基を示すこと、特に、窒素含有ヘテロシクロ環基が、ピペリジニル 基、ピロリジニル基、アゼチジニル基、ホモピペリジニル基、若しくはヘプタメチレンイ ミニル基の単環、

又はこれらの単環とC4~C7のシクロアルキル基、フェニル基若しくはピリジル基と

の双環であることが好ましく、この場合、 X^1 及び X^2 が、同時に CH_2 を示し、又はいずれか一方が窒素原子を示すことが好ましい。

- [0141] また、本発明の代謝系疾患の予防剤又は治療剤は、一般式(II)で表されるYが、 未置換、又は、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基及びハロゲン原子から なる群より選択される1又は2の置換基を環内に有する、アリール基若しくは5員又は 6員のヘテロアリール基を示すことが好ましく、この場合、X¹及びX²が、同時に窒素原 子を示すことが好ましい。
- [0142] 本発明の代謝系疾患の予防剤又は治療剤は、上記一般式(I)で表されるピペリジン誘導体として、

NーメチルーNー(1ーメチルピペリジンー4ーイル)ー4ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(1)、

N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ペンズアミド(2)、

N-メチル-N-(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(3)、

NーメチルーNー(1ーシクロペンチルピペリジンー4ーイル)ー4ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(4)、

NーメチルーNー(1ーシクロヘキシルピペリジンー4ーイル)ー4ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(5)、

NーメチルーNー(1ーシクロヘキシルメチルピペリジンー4ーイル)ー4ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(6)、

N-メチル-N-[(3R)-1-シクロペンチルピロリジン-3-イル)]-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(7)、

NーメチルーNー[(3S)-1ーシクロペンチルピロリジシ-3ーイル)]-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(8)、

N-メチル-N-[(3R)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)]-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(9)、

NーメチルーN-[(3R)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)]-4-[4-(ピペリジン

-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(10)、

N-(ピリジン-4-イル)-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩(11)、

2-{4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベングイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン(12)

1-{4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベングイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン(13)

1-{4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベングイル-4-フェニルピペ ラジン(14)

N-メチル-N-[1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(15)、

NーメチルーNー(チオフェンー2ーイル)メチルー4ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(16)、

NーメチルーNーフェネチルー4ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル] ベンズアミド(17)、

4-{4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベングイルピペリジン-1-イル(19)

NーメチルーNー(1ーメチルピペリジンー4ーイル)ー4ー[4ー(ピロリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル] '

N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-[4-(アゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(21)、

NーメチルーNー(1ーメチルピペリジンー4ーイル)ー5ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ピリジンー2ーカルボキサミド(22)、

N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-[4-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(23)、

2-[(4ーピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-(4-シアノフェニル)ピリ

ミジン(24)、-

2ー[(4-ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ー5-(3-ピリジル)ピリミジン (25)、

2-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピリミジン(26)、

2-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-(3,5-ジクロロフェニル)ピリミジン(27)、

2-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-(2-ナフチル)ピリミジン (28)、

2-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-[4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル]ピリミジン(29)、

1-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-4-(3-ピリジル)ベンゼン(30)、

1-(ピペリジン-1-イルメチル)-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンゼン(31)を有効成分とすることが好ましい。

[0143] 本発明の循環器系疾患予防剤又は治療剤は、一般式(I)で表されるピペリジン誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分とするものであれば特に限定されるものではない。

[0144] [化60]

かかる一般式(I)中、 X^1 及び X^2 は独立して窒素原子又はCHを示し、 X^3 は O_s - (C H $_2$) を示し(ここで、Sは0又は1を示し、Mは(M+ $_S$)が0又は1~4となる整数を示す。)、Yは、一般式(II)

[0145] [化61]

$$-(0) - L_{1} \begin{pmatrix} Q \\ C \end{pmatrix}_{k} \begin{pmatrix} M \end{pmatrix}_{1} Q_{1}$$
 (11)

(式(II)中、j、k又はIは、独立して0又は1を示し、LはC1~C4のアルキレン基又は単結合を示し、Mは酸素原子又は一般式(III)

[0146] [化62]

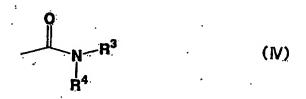
$$\mathbb{R}^0$$
 (111)

(式(III)中、R⁰は、水素原子又はC1~C4のアルキル基を示す。)で表される基を示 す。)で表される基を示し、Q_、は、未置換、又は、シアノ基、水酸基、低級アルキル基 (該低級アルキル基は、さらに水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、アリール基、又はヘ テロアリール基で置換されていてもよい。)、シクロアルキル基、低級アルコキシ基(該 低級アルコキシ基は、さらにハロゲン原子で置換されていてもよい。)、ハロゲン原子 、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル 基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、トリフルオロメチル基、モノ低級 アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アルカノイル基からなる群より選択される 置換基を有する、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、縮合していてもよいC3~C9 シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、又は縮合していてもよい3員~8員のへ テロ環基(該ヘテロ環基内に、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選 択されるヘテロ原子を1~3有していてもよい。)を示す(但し、Yがアルコキシカルボ ニル基である場合を除く。)。)で表される基を示し、R¹及びR²は、独立して水素原子 、ハロゲン原子、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、低級アルコキシ基、又は2若 しくは3のフッ素原子で置換されたアセチル基を示し、sは0又は1を示し、mは(m+s)が0又は1~4となる整数を示す。

[0147] 本発明の循環器系疾患の予防剤又は治療剤は、かかる一般式(I)中、R¹及びR²が

水素原子を示し、X におけるmが $1\sim3$ のいずれかの整数を示し、sが0を示すことが好ましく、また、一般式(II)で表されるYが、一般式(IV)

[0148] [化63]



で表される基を示すことが好ましい。

[0149] 一般式(IV)中、R³が水素原子又は低級アルキル基を示し、R⁴が、一般式(V) [0150] [化64]

$$(CH_2)_n$$
 NR^5
 (V)

[式(V)中、R⁵は、水素原子、低級アルキル基、C3~C8のシクロアルキル基、アラルキル基、又はヘテロアリール基を示し、nは、0又は1~4のいずれかの整数を示す。] で表される基を示すこと、

又は、一般式(IV)中、 R^3 が水素原子又は低級アルキル基を示し、 R^4 が、一般式(VI)

$$-(CH_2) - A$$
 (VI)

[式(VI)中、Aは、アリール基、ヘテロアリール基、C4~C7のシクロアルキル基とアリール基の縮合双環基、又はC4~C7のシクロアルキル基とヘテロアリール基の縮合双環基を示し、qは、0又は1~3のいずれかの整数を示す。]で表される基を示すこと

又は、一般式(IV)中、R³及びR⁴が、互いに結合する窒素原子と一体となった窒素、含有ヘテロシクロ環基を示すこと、特に、窒素含有ヘテロシクロ環基が、ピペリジニル基、ピロリジニル基、アゼチジニル基、ホモピペリジニル基、若しくはヘプタメチレンイミニル基の単環、

又はこれらの単環とC4~C7のシクロアルキル基、フェニル基若しくはピリジル基との双環であることが好ましく、この場合、 X^1 及び X^2 が、同時に CH_2 を示し、又はいずれか一方が窒素原子を示すことが好ましい。

- [0151] また、本発明の循環器系疾患予防剤又は治療剤は、一般式(II)で表されるYが、 未置換、又は、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基及びハロゲン原子から なる群より選択される1又は2の置換基を環内に有する、アリール基若しくは5員又は 6員のヘテロアリール基を示すことが好ましく、この場合、X¹及びX²が、同時に窒素原 子を示すことが好ましい。
- [0152] 本発明の循環器系疾患予防剤又は治療剤は、上記一般式(I)で表されるピペリジン誘導体として、

N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-[4-(ピペリジン-1-イル))ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(1)、

N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ベンズアミド(2)、

N-メチル-N-(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(3)、

NーメチルーNー(1ーシクロペンチルピペリジンー4ーイル)ー4ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(4)、

N-メチル-N-(1-シクロヘキシルピペリジン-4-イル)-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(5)、

NーメチルーNー(1ーシクロヘキシルメチルピペリジンー4ーイル)ー4ー[4ー(ピペリ ジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(6)、

NーメチルーNー[(3R)-1ーシクロペンチルピロリジン-3ーイル)]-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(7)、

NーメチルーNー[(3S)-1-シクロペンチルピロリジン-3-イル)]-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(8)、

NーメチルーNー[(3R)-1ーベンジルピロリジン-3-イル)]-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(9)、

NーメチルーNー[(3R)-1ーベンジルピロリジン-3ーイル)]-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(10)、

N-(ピリジン-4-イル)-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩(11)、

2-{4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベングイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン(12)

1-{4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベングイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン(13)

1-{4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベングイル-4-フェニルピペ ラジン(14)

NーメチルーN-[1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(15)、

NーメチルーNー(チオフェンー2ーイル)メチルー4ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(16)、

NーメチルーNーフェネチルー4ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル] ベンズアミド(17)、

1-{4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベングイル-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)ピロリジン(18)

4-{4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベングイルピペリジン-1-イル(19)

N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-[4-(ピロリジン-1-イル))ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(20)、

NーメチルーNー(1ーメチルピペリジンー4ーイル)ー4ー[4ー(アゼチジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(21)、

NーメチルーNー(1ーメチルピペリジンー4ーイル)ー5ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ピリジンー2ーカルボキサミド(22)、

N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-[4-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(23)、

- 2-[(4-ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-(4-シアノフェニル)ピリミジン(24)、
- 2-[(4-ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-(3-ピリジル)ピリミジン (25)、
- 2-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピリミジン(26)、
- 2-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-(3, 5-ジクロロフェニル)ピリミジン(27)、
- 2-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-(2-ナフチル)ピリミジン (28)、
- 2-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-[4-(ピロリジン-1-イ ルカルボニル)フェニル]ピリミジン(29)、
- 1-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-4-(3-ピリジル)ベンゼン(30)、
- 1-(ピペリジン-1-イルメチル)-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンゼン(31)を有効性成分とすることが好ましい。
- [0153] 本発明の循環器系疾患予防剤又は治療剤は、特に、狭心症、急性・うっ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、睡眠障害や睡眠障害を伴う各種疾患、例えば特発性過眠症、反復性過眠症、真性過眠症、ナルコレプシー、睡眠時周期性四肢運動障害、睡眠時無呼吸症候群、概日リズム障害、慢性疲労症候群、レム睡眠障害、老齢者不眠、夜勤勤労者睡眠不衛生、特発性不眠症、反復性不眠症、真性不眠症、又は電解質異常に対して有効である。
- [0154] 本発明の中枢及び末梢神経系疾患の予防剤又は治療剤は、一般式(I)で表されるピペリジン誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分とするものであれば特に限定されるものではない。

[0155] [化65] ·

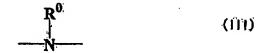
かかる一般式(I)中、 X^1 及び X^2 は独立して窒素原子又はCHを示し、 X^3 はO - (C H_2) $_2$ を示し(ここで、sは0又は1を示し、mは(m+s)が0又は1~4となる整数を示す。)、Yは、一般式(II)

[0156] [化66]

$$-(0) \frac{1}{l} L_1 \left(\begin{matrix} 0 \\ c \end{matrix} \right)_k \left(\begin{matrix} M \end{matrix} \right)_l Q_1$$
 (11)

(式(II)中、j、k又はlは、独立して0又は1を示し、 L_1 は $C1\sim C4$ のアルキレン基又は単結合を示し、Mは酸素原子又は一般式(III)

[0157] [化67]

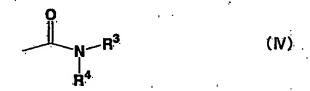


(式(III)中、R⁰は、水素原子又はC1~C4のアルキル基を示す。)で表される基を示す。)で表される基を示し、Qは、未置換、又は、シアノ基、水酸基、低級アルキル基(該低級アルキル基は、さらに水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、(アリール基)、又はヘテロアリール基で置換されていてもよい。)、シクロアルキル基、ハロゲン原子、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、トリフルオロメチル基からなる群より選択される置換基を有する、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、縮合していてもよいC3~C9シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、又は縮合していてもよい3員~8

員のヘテロ環基(該ヘテロ環基内に、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1~3有していてもよい。)を示す(但し、Yがアルコキシカルボニル基である場合を除く。)。)で表される基を示し、R¹及びR²は、独立して水素原子、ハロゲン原子、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、低級アルコキシ基、又は2若しくは3のフッ素原子で置換されたアセチル基を示し、sは0又は1を示し、mは(m+s)が0又は1~4となる整数を示す。

[0158] かかる一般式(I)中、R¹及びR²が水素原子を示し、X³におけるmが1~3のいずれかの整数を示し、sが0を示すことが好ましく、また、一般式(II)で表されるYが、一般式(IV)

[0159] [化68]



で表される基を示すことが好ましい。

[0160] 一般式(IV)中、R³が水素原子又は低級アルキル基を示し、R⁴が、一般式(V) [0161] [化69]

$$(CH_2)_n$$
 NR^5
 (V)

[式中、R⁵は、水素原子、低級アルキル基、C3~C8のシクロアルキル基、アラルキル基、又はヘテロアリール基を示し、nは、0又は1~4のいずれかの整数を示す。]で表される基を示すこと、

又は、一般式(IV)中、R³が水素原子又は低級アルキル基を示し、R⁴が、一般式(VI)

$$-(CH_2)_{q}-A$$
 (VI)

[式(VI)中、Aは、アリール基、ヘテロアリール基、C4~C7のシクロアルキル基とアリ

ール基の縮合双環基、又はC4~C7のシクロアルキル基とヘテロアリール基の縮合 双環基を示し、qは、0又は1~3のいずれかの整数を示す。]で表される基を示すこと

又は、一般式(IV)中、R³及びR⁴が、互いに結合する窒素原子と一体となった窒素 含有ヘテロシクロ環基を示すこと、特に、窒素含有ヘテロシクロ環基が、ピペリジニル 基、ピロリジニル基、アゼチジニル基、ホモピペリジニル基、若しくはヘプタメチレンイ ミニル基の単環、

又はこれらの単環とC4~C7のシクロアルキル基、フェニル基若しくはピリジル基との双環であることが好ましく、この場合、 X^1 及び X^2 が、同時に CH_2 を示し、又はいずれか一方が窒素原子を示すことが好ましい。

- [0162] また、本発明の中枢及び末梢神経系疾患の予防剤又は治療剤は、一般式(II)で表されるYが、未置換、又は、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基及びハロゲン原子からなる群より選択される1又は2の置換基を環内に有する、アリール基若しくは5員又は6員のヘテロアリール基を示すことが好ましく、この場合、X¹及びX²が、同時に窒素原子を示すことが好ましい。
- [0163] 本発明の中枢及び末梢神経系疾患の予防剤又は治療剤は、上記一般式(I)で表されるピペリジン誘導体として、

NーメチルーNー(1ーメチルピペリジンー4ーイル)ー4ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイルーベンズアミド(1)、

N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ベンズアミド(2)、

NーメチルーNー(1ーシクロブチルピペリジンー4ーイル)ー4ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(3)、

NーメチルーNー(1ーシクロペンチルピペリジンー4ーイル)ー4ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(4)、

NーメチルーNー(1ーシクロヘキシルピペリジンー4ーイル)ー4ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(5)、

NーメチルーNー(1ーシクロヘキシルメチルピペリジンー4ーイル)-4-[4-(ピペリ

ジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(6)、

NーメチルーNー[(3R)-1-シクロペンチルピロリジン-3-イル)]-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(7)、

NーメチルーNー[(3S)-1ーシクロペンチルピロリジン-3ーイル)]-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(8)、

NーメチルーNー[(3R) -1ーベンジルピロリジン-3-イル)]-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(9)、

NーメチルーNー[(3R)-1ーベンジルピロリジン-3ーイル)]-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(10)、

N-(ピリジン-4-イル)-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩(11)、

2-{4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベングイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン(12)

1-{4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベングイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン(13)

1-{4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベングイルー4-フェニルピペラジン(14)

N-メチル-N-[1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-4-[4-(ピペリ ジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(15)、

NーメチルーNー(チオフェンー2ーイル)メチルー4ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(16)、

NーメチルーNーフェネチルー4ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル] ベンズアミド(17)、

1-{4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベングイル-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)ピロリジン(18)

4-{4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベングイルピペリジン-1-イル(19)

NーメチルーNー(1ーメチルピペリジンー4ーイル)-4-[4-(ピロリジン-1-イル

)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(20)、

NーメチルーNー(1ーメチルピペリジンー4ーイル)ー4ー[4ー(アゼチジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(21)、

NーメチルーNー(1ーメチルピペリジンー4ーイル)ー5ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ピリジンー2ーカルボキサミド(22)、

N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-[4-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(23)、

- 2ー[(4ーピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ー5ー(4ーシアノフェニル)ピリミジン(24)、
- 2-[(4-ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-(3-ピリジル)ピリミジン (25)、
- 2ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ー5ー(3ートリフルオロメチル フェニル)ピリミジン(26)、
- 2-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-(3, 5-ジクロロフェニル)ピリミジン(27)、
- 2-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-(2-ナフチル)ピリミジン(28)、
- 2-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-[4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル]ピリミジン(29)、
- 1-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-4-(3-ピリジル)ベンゼン(30)、
- 1-(ピペリジン-1-イルメチル)-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンゼン(31)を有効成分とすることが好ましい。
- [0164] 本発明の中枢及び末梢神経系疾患の予防剤又は治療剤は、特に、過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、アルツハイマー氏病、パーキンソン病、睡眠障害、睡眠障害や睡眠障害を伴う各種疾患、例えば特発性過眠症、反復性過眠症、真性過眠症、ナルコレプシー、睡眠時周期性四肢運動障害、睡眠時無呼吸症候群、概日リズム障害、慢性疲労症候

群、レム睡眠障害、老齢者不眠、夜勤勤労者睡眠不衛生、特発性不眠症、反復性 不眠症、真性不眠症、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、てんかん、モル ヒネ耐性、麻薬依存症、又はアルコール依存症に対して有効である。

- [0165] 以下、製剤例及び製造例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。
- [0166] 以下、化合物の薄層クロマトグラフは、プレートとしてSilicagel 60F₂₄₅ (Merck)を、検出法としてUV検出器を用いた。カラム用シリカゲルとしては、Wakogel[™] C-3 00(和光純薬)を、逆相カラム用シリカゲルとしては、LC-SORB[™] SP-B-ODS (Chemco)又はYMC-GEL[™] ODS-AQ 120-S50(山村化学研究所)を用いた。
- [0167] マススペクトルはQuattroII(マイクロマス社製)を用いてエレクトロスプレイイオン化 法(ESI)で測定した。

実施例1

[0168] [ピペリジン誘導体の製造] 化合物1:NーメチルーNー(1ーメチルピペリジンー4ーイル)ー4ー[4ー(ピペリジン-1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド

[0169] [化70]

[0170] 参考例1で得られた4ー[(4ーピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]安息香酸・塩酸塩(103mg, 0. 32mmol)のジメチルホルムアミド溶液(1. 0mL)に、室温で、1ーメチル(4ーメチルアミノ)ピペリジン(0. 056mL, 0. 38mmol)、Oー(7ーアザベングトリアゾゾールー1ーイルーN, N, N', N'ーテトラメチルウロニウム ヘキサフルオロフォスフェート(121mg, 0. 32mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0. 17mL, 0. 96mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で14時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸

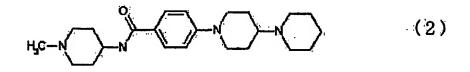
マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:アンモニア水=10:1:0.1)で精製することにより標記化合物(56mg, 44%)を得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃, δ ppm):1. 43-2. 07(18H, m), 2. 24-2. 31(3H, m), 2. 50-2. 70(4H, m), 2. 72-2. 82(2H, m), 2. 86-2. 96(5H, m), 3. 79-3. 87(2H, m), 6. 87(2H, d, J=8. 8Hz), 7. 28(2H, d, J=8. 8Hz);マススペクトル(ESI):399(M+H)

以下、化合物2から23を化合物1の製造方法と同様の方法、又はこれに準じた方法、あるいはこれらと常法とを組み合わせた方法により製造した。

[0171] 化合物2:N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド

[0172] [化71]



[0173] 1ーメチル(4ーメチルアミノ)ピペリジンの代わりに1ーメチルー4ーアミノピペリジンを用いた他は化合物1の製造方法と同様の方法により製造した。

「HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm):1.41-1.78(10H, m), 1.88-1.96(2H, m), 1.99-2.06(2H, m), 2.11-2.20(2H, m), 2.29(3H, s), 2.41-2.58(5H, m), 2.74-2.85(4H, m), 3.83-3.90(2H, m), 3.92-4.02(1H, m), 5.80(1H, brd, J=7.6Hz), 6.86(2H, d, J=8.8Hz), 7.62(2H, d, J=8.8Hz); マススペクトル(ESI):385(M+H)

[0174] 化合物3:NーメチルーNー(1ーシクロブチルピペリジンー4ーイル)ー4ー[4ー(ピペ リジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド [0175] [化72]

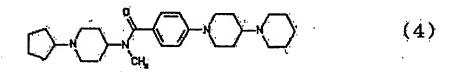
[0176] 1ーメチル(4ーメチルアミノ)ピペリジンの代わりに1ーシクロブチル(4ーメチルアミノ)ピペリジンを用いた他は化合物1の製造方法と同様の方法により製造した。

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm):
1. 41-2. 07(21H, m), 2. 40-2. 59(6H, m), 2. 62-2. 80(4H, m), 2. 8

1. 41-2. 07(21H, m), 2. 40-2. 59(6H, m), 2. 62-2. 80(4H, m), 2. 83-2. 90(2H, m), 2. 90(3H, s), 3. 79-3. 86(2H, m), 6. 87(2H, d, J=8 . 8Hz), 7. 27(2H, d, J=8. 8Hz);マススペクトル(ESI):439(M+H)

[0177] 化合物4:N-メチル-N-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド

[0178] [化73]

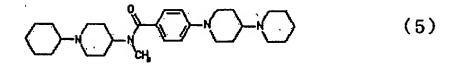


[0179] 1ーメチル(4ーメチルアミノ)ピペリジンの代わりに1ーシクロペンチル(4ーメチルアミノ)ピペリジンを用いた他は化合物1の製造方法と同様の方法により製造した。

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm):1.33-2.10(25H, m), 2.40-2.58(6H, m), 2.72-2.80(2H, m), 2.90(3H, s), 3.04-3.14(2H, m), 3.79-3.86(2H, m), 6.87(2H, d, J=8.8Hz), 7.28(2H, d, J=8.8Hz);マススペクトル(ESI):453(M+H)

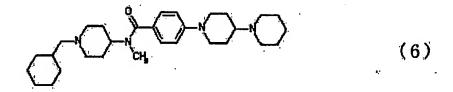
[0180] 化合物5:NーメチルーNー(1ーシクロヘキシルピペリジンー4ーイル)ー4ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド

[0181] [化74]



[0183] 化合物6:NーメチルーNー(1ーシクロヘキシルメチルピペリジン-4-イル)-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド

[0184] [化75]



[0185] 1ーメチル(4ーメチルアミノ)ピペリジンの代わりに1ーシクロヘキシルメチル(4ーメ チルアミノ)ピペリジンを用いた他は化合物1の製造方法と同様の方法により製造した

 1 HNMR (400MHz, CDCl₃、 δ ppm): 0. 78-0. 91(2H, m), 1. 05-1. 28(4 H, m), 1. 33-1. 49(4H, m), 1. 52-1. 95(20H, m), 2. 02-2. 12(2H, m), 2. 38-2. 60(4H, m), 2. 68-2. 80(2H, m), 2. 82-2. 97(1H, m), 2. 90(3H, s), 3. 77-3. 86(2H, m), 6. 87(2H, d, J=8. 8Hz), 7. 28(2H, d, J=8. 8Hz);マススペクトル(ESI): 481(M+H)

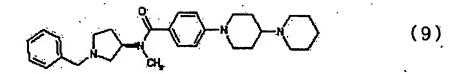
[0186] 化合物7:NーメチルーNー[(3R)-1-シクロペンチルピロリジン-3-イル)]-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド [0187] [化76]

[0189] 化合物8:NーメチルーNー[(3S)-1-シクロペンチルピロリジン-3-イル)]-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド

[0190] [化77]

[0192] 化合物9:NーメチルーNー[(3R)-1ーベンジルピロリジン-3-イル)]-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イルトベンズアミド

[0193] [化78]

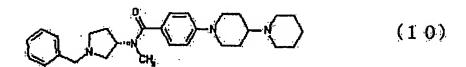


[0194] 1ーメチル(4ーメチルアミノ)ピペリジンの代わりに1ーベンジル((3R)ーメチルアミノ)ピロリジンを用いた他は化合物1の製造方法と同様の方法により製造した。

¹HNMR(400MHz, CDCl₃、δ ppm):1.41-1.48(2H, m), 1.55-1.74(8 H, m), 1.86-1.95(3H, m), 2.24-2.31(1H, m), 2.38-2.58(6H, m), 2.69-2.79(3H, m), 2.81-2.88(1H, m), 3.03(3H, s), 3.45-3.50(1H, m), 3.62-3.68(1H, m), 3.78-3.85(2H, m), 6.85(2H, d, J=8.0Hz), 7.20-7.30(5H, m), 7.28(2H, d, J=8.0Hz);マススペクトル(ESI):461(M+H)

[0195] 化合物10:NーメチルーNー[(3R)ー1ーベンジルピロリジンー3ーイル)]ー4ー[4ー (ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド

[0196] [化79]



[0197] 1ーメチル(4ーメチルアミノ)ピペリジンの代わりに1ーベンジル((3S)ーメチルアミノ)ピロリジンを用いた他は化合物1の製造方法と同様の方法により製造した。

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm):1.41-1.48(2H, m), 1.55-1.74(8 H, m), 1.86-1.95(3H, m), 2.24-2.31(1H, m), 2.38-2.58(6H, m), 2.69-2.79(3H, m), 2.81-2.88(1H, m), 3.03(3H, s), 3.45-3.50(1H, m), 3.62-3.68(1H, m), 3.78-3.85(2H, m), 6.85(2H, d, J=8.0Hz), 7.20-7.30(5H, m), 7.28(2H, d, J=8.0Hz);マススペクトル(ESI):461(M+H)

[0198] 化合物11:N-(ピリジン-4-イル)-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-

1ーイル]ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩

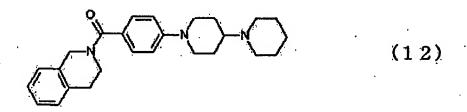
[0199] [化80]

[0200] 1ーメチル(4ーメチルアミノ)ピペリジンの代わりに4ーアミノピリジンを用いた他は化 合物1の製造方法と同様の方法により製造した。

¹HNMR (400MHz, CD₃OD, δ ppm):1. 47-1. 60(1H, m), 1. 70-1. 90(5H, m), 1. 95-2. 05(2H, m), 2. 16-2. 25(2H, m), 2. 90-3. 08(4H, m), 3. 32-3. 48(1H, m), 3. 50-3. 59(2H, m), 4. 13-4. 21(2H, m), 7. 08(2H, d, J=8. 8Hz), 7. 94(2H, d, J=8. 8Hz), 8. 29(2H, d, J=8. 4Hz), 8. 57(2H, d, J=8. 4Hz);マススペクトル(ESI):365(M+H)

[0201] 化合物12:2-{4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベングイル-1, 2 , 3, 4-テトラヒドロインキノリン

[0202] [化81]



[0203] 1ーメチル(4ーメチルアミノ)ピペリジンの代わりに1, 2, 3, 4ーテトラヒドロイソキノリンを用いた他は化合物1の製造方法と同様の方法により製造した。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃, δ ppm):1. 41-1. 51(2H, m), 1. 57-1. 73(6 H, m), 1. 88-1. 97(2H, m), 2. 41-2. 61(5H, m), 2. 73-2. 83(2H, m), 2. 88-2. 97(2H, m), 3. 72-3. 92(4H, m), 4. 70-4. 83(2H, m), 6. 89(2H, d, J=8. 8Hz), 7. 01-7. 21(4H, m), 7. 37(2H, d, J=8. 8Hz); マスペクトル(ESI):404(M+H)

[0204] 化合物13:1-{4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベン/イル-1, 2 , 3, 4-テトラヒドロキノリン

[0205] [化82]

[0206] 1ーメチル(4ーメチルアミノ)ピペリジンの代わりに1, 2, 3, 4ーテトラヒドロキノリンを 用いた他は化合物1の製造方法と同様の方法により製造した。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃, δ ppm):1. 28-4. 42(25H, m), 6. 68-7. 77(8H, m);マススペクトル(ESI):404(M+H)

化合物14:1-{4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンゾイル-4-フェニルピペラジン

[0207] [化83]

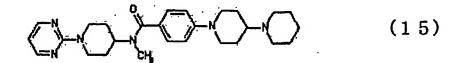
[0208] 1-メチル(4-メチルアミノ)ピペリジンの代わりに4-フェニルピペラジンを用いた 他は化合物1の製造方法と同様の方法により製造した。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃, δ ppm):1. 40-1. 50(2H, m), 1. 55-1. 72(6 H, m), 1. 88-1. 98(2H, m), 2. 40-2. 60(5H, m), 2. 72-2. 82(2H, m), 3. 10-3. 23(4H, m), 3. 70-3. 88(6H, m), 6. 81-6. 98(5H, m), 7. 21-7. 30(2H, m), 7. 35(2H, d, J=8. 8Hz);マススペクトル (ESI):433(M+H)

[0209] 化合物15:NーメチルーN-[1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-[4-

(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド

[0210] [化84]

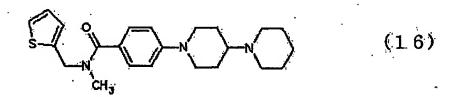


[0211] 1ーメチル(4ーメチルアミノ)ピペリジンの代わりに1ー(ピリミジン-2ーイル)-4-メチルアミノピペリジンを用いた他は化合物1の製造方法と同様の方法により製造した。

 1 HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm):1. 40-1. 50(2H, m), 1. 55-1. 88(1 1H, m), 1. 90-2. 01(2H, m), 2. 41-2. 63(5H, m), 2. 71-2. 99(4H, m), 2. 87(3H, s), 3. 80-3. 90(2H, m), 4. 82-4. 92(2H, m), 6. 46(1H, t, J=4. 8Hz), 6. 88(2H, d, J=8. 8Hz), 7. 31(2H, d, J=8. 8Hz), 8. 28(2H, d, J=4. 8Hz);マススペクトル(ESI):463(M+H)

[0212] 化合物16:NーメチルーNー(チオフェンー2ーイル)メチルー4ー[4ー(ピペリジンー 1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド

[0213] [化85]



[0214] 1ーメチル(4ーメチルアミノ)ピペリジンの代わりに2ーメチルアミノメチルチオフェンを用いた他は化合物1の製造方法と同様の方法により製造した。

¹HNMR(400MHz, CDCl₃、δ ppm):1.40-1.50(2H, m), 1.57-1.72(6H, m), 1.88-1.97(2H, m), 2.41-2.60(5H, m), 2.70-2.80(2H, m), 3.00(3H, s), 3.80-3.88(2H, m), 4.70-4.81(2H, m), 6.86(2H, m)

d, J=8.8Hz), 6.92-7.00(2H, m), 7.21-7.28(1H, m), 7.39(2H, d,

J=8.8Hz);マススペクトル(ESI):398(M+H)

[0215] 化合物17:N-メチル-N-フェネチル-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン

ー1ーイル]ベンズアミド

[0216] [化86]

[0217] 1ーメチル(4ーメチルアミノ)ピペリジンの代わりにメチルフェネチルアミンを用いた他は化合物1の製造方法と同様の方法により製造した。

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm):1.37-1.50(2H, m), 1.52-2.72(6H, m), 1.79-1.99(2H, m), 2.01-2.62(6H, m), 2.66-2.80(2H, m), 2.82-3.12(4H, m), 3.43-3.72(2H, m), 3.77-3.90(2H, m), 6.80-6.92(2H, m), 6.96-7.40(7H, m);マススペクトル(ESI):406(M+H) (0218) 化合物18:1-{4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ベンゾイル-3-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン

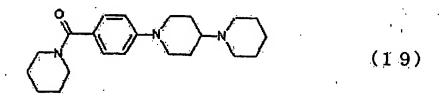
[0219] [化87]

[0220] 1ーメチル(4ーメチルアミノ)ピペリジンの代わりに3ー(3, 4ージフルオロフェニル) ピロリジンを用いた他は化合物1の製造方法と同様の方法により製造した。

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm):1. 40-1. 50(2H, m), 1. 55-1. 78(6 H, m), 1. 85-2. 12(4H, m), 2. 20-2. 68(6H, m), 2. 70-2. 88(2H, m), 3. 22-4. 15(6H, m), 6. 82-7. 20(5H, m), 7. 43-7. 59(2H, m);マススペクトル(ESI):454(M+H)

[0221] 化合物19:4-{4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベングイルピペリジン-1-イル

[0222] [化88]

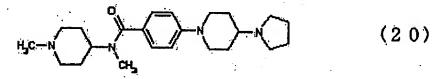


[0223] 1ーメチル(4ーメチルアミノ)ピペリジンの代わりにピペリジンを用いた他は化合物1の製造方法と同様の方法に製造した。

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm):1. 16-2. 10(16H, m), 2. 34-2. 64(5H, m), 3. 22-3. 90(4H, m), 6. 87(2H, d, J=7. 2Hz), 7. 28(2H, d, J=7. 2Hz);マススペクトル(ESI):356(M+H)

[0224] 化合物20:NーメチルーN-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド

[0225] [化89]



[0226] 参考例で製造した4-{4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル}安息香酸・塩酸塩の製造方法と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせて製造した4-{4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル}安息香酸・塩酸塩を用いて、化合物1の製造方法と同様の方法により標記化合物を製造した。

「HNMR(400MHz, CDCl, δ ppm):1.62-1.72(4H, m), 1.79-2.04(12H, m), 2.16-2.24(1H, m), 2.26(3H, s), 2.59-2.66(4H, m), 2.77-2.92(3H, m), 2.90(3H, s), 3.72-3.79(2H, m), 6.87(2H, d, J=88Hz), 7.28(2H, d, J=88Hz);マススペクトル(ESI):385(M+H)

[0227] 化合物21:NーメチルーNー(1ーメチルピペリジンー4ーイル)-4-[4-(アゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド

[0228] [化90]

[0229] 参考例で製造した4-{4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル}安息香酸・塩酸塩の製造方法と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせて製造した4-{4-(アセチジン-1-イル)ピペリジン-1-イル}安息香酸・塩酸塩を用いて、化合物1の製造方法と同様の方法により標記化合物を製造した。

「HNMR(400MHz, CDCl₃、 δ ppm):1. 40-1. 53(2H, m), 1. 57-2. 35(14H, m), 2. 29(3H, s), 2. 77-3. 00(3H, m), 2. 90(3H, s), 3. 24-3. 37(3H, m), 3. 66-3. 75(2H, m), 6. 60(2H, d, J=8. 8Hz); マススペクトル(ESI):371(M+H)

[0230] 化合物22:NーメチルーNー(1ーメチルピペリジンー4ーイル)ー5ー[4ー(ピペリジ ンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ピリジンー2ーカルボキサミド

[0231] [化91]

[0232] 1ーメチル(4ーメチルアミノ)ピペリジンと5ー{(4ーピペリジンー1ーイル)ピペリジン -1ーイル}ピリジンー2ーカルボン酸とを反応させ標記の化合物を製造した。5ー{4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル}ピリジンー2ーカルボン酸は、参考例1で得られた4ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]安息香酸・塩酸塩の製造方法と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造することができる。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃, δ ppm):1. 41-1. 52(2H, m), 1. 57-1. 73(6 H, m), 1. 75-2. 02(7H, m), 2. 10-2. 36(4H, m), 2. 42-2. 53(2H, m), 2. 54(3H, s), 2. 77-3. 02(3H, m), 2. 98(3H, s), 3. 79-3. 97(3H,

m), 4. 46-4. 58(1H, m), 7. 18(1H, dd, J=2. 8, 8. 8Hz), 7. 52(1H, d, J=8. 8Hz), 8. 19(1H, d, J=2. 8Hz);マススペクトル(ESI):400(M+H)

[0233] 化合物23:N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-[4-(4, 4-ジ フルオロピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド

[0234] [化92]

[0235] 1ーメチル(4ーメチルアミノ)ピペリジンと4ー{(4,4ージフルオロピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル}安息香酸・塩酸塩とを反応させ標記の化合物を製造した。4ー{(4,4ージフルオロピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル}安息香酸・塩酸塩は、参考例1で得られた4ー[(4ーピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]安息香酸・塩酸塩の製造方法と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造することができる。

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm):1. 56-1. 76(6H, m), 1. 84-2. 06(9 H, m), 2. 27(3H, brs), 2. 48-2. 58(1H, m), 2. 64-2. 70(4H, m), 2. 7 3-2. 82(2H, m), 2. 84-2. 97(2H, m), 2. 90(3H, s), 3. 78-2. 86(2H, m), 6. 87(2H, d, J=8. 4Hz), 7. 28(2H, d, J=8. 4Hz);マススペクトル(ES I):435(M+H)

[0236] 化合物24:2-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-(4-シアノフェニル)ピリミジン

[0237] [化93]

[0238] 1)2-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-ブロモピリミジンの製 造

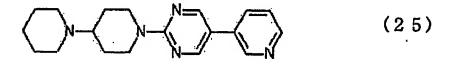
2-クロロー5-ブロモピリミジン(300mg, 1.56mmol)のDMF溶液(10mL)に、

4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン(342mg, 2.03mmol)、炭酸セシウム(764mg, 2.34mmol)を加え、室温で16時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(C-300,クロロホルム:メタノール=100:3)で精製することにより、表記化合物(349mg, 69%)を得た。

[0239] 2)5ープロモー2ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ピリミジン(169 mg, 0. 52mmol)に1, 2ージメトキエタン(2. 0mL)及び、2N炭酸ナトリウム水溶液(0. 7mL)を加え、次いで、4ーシアノボロン酸(95mg, 0. 65mmol)及び、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(15mg, 0. 013mmol)を加え、窒素雰囲気下、90℃で4時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(C-300, クロロホルム:メタノール=100:3)で精製することにより、表記化合物(113mg, 62%)を得た。

 1 HNMR(300MHz, CDCl₃, δ ppm):1. 38-1. 66(8H, m), 1. 87-1. 98(2 H, m), 2. 47-2. 62(5H, m), 2. 86-2. 97(2H, m), 4. 84-4. 94(2H, m), 7. 57(2H, d, J=8. 3Hz), 7. 71(1H, d, J=8. 3Hz), 8. 51(2H, s);マススペクトル(ESI):348(M+H)

- [0240] 以下、化合物25から30を化合物24の製造方法と同様の方法、又はこれに準じた方法、あるいはこれらと常法とを組み合わせた方法により製造した。
- [0241] 化合物25:2-[(4-ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-(3-ピリジル)ピリミジン
- [0242] [化94]



[0243] 化合物24の製造工程で得られた5ープロモー2ー{4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル}ピリミジンとピリジンー3ーホウ酸とを反応させて標記化合物を得た。

¹HNMR(400MHz, CDCl₃, δ ppm):1.41-1.77(9H, m), 1.91-2.00(2

H, m), 2. 51-2. 65(4H, m), 2. 86-2. 95(2H, m), 4. 84-4. 91(2H, m), 7. 34(1H, dd, J=4. 8, 8. 0Hz), 7. 74(1H, d, J=8. 0Hz), 8. 51(2H, s), 8. 55(1H, d, J=4. 8Hz), 8. 73(1H, s); マススペクトル(ESI): 324(M+H)

[0244] 化合物26:2-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-(3-トリフル オロメチルフェニル)ピリミジン

[0245] [化95]

[0246] 化合物24の製造工程で得られた5ーブロモー2ー{4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル}ピリミジンと3ートリフルオロメチルーフェニルホウ酸とを反応させて標記化合物を得た。

¹HNMR(300MHz, CDCl₃, δ ppm):1. 38-1. 74(9H, m), 1. 89-2. 00(2 H, m), 2. 49-2. 64(4H, m), 2. 83-2. 96(2H, m), 4. 82-4. 93(2H, m), 7. 51-7. 67(3H, m), 7. 70(1H, s), 8. 54(2H, s);マススペクトル(ESI): 391(M+H)

[0247] 化合物27:2-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-(3,5-ジクロロフェニル)ピリミジン

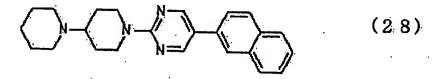
[0248] [化96]

[0249] 化合物24の製造工程で得られた5ープロモー2ー{4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル}ピリミジンと3,5ージクロロフェニルホウ酸とを反応させて標記化合物を得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm):1. 38-1. 86(8H, m), 1. 87-2. 00(2 H, m), 2. 48-2. 64(5H, m), 2. 83-2. 97(2H, m), 4. 83-4. 94(2H, m), 7. 30(1H, s), 7. 32(2H, s), 8. 47(2H, s);マススペクトル(ESI):391(M+H)

[0250] 化合物28:2-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-(2-ナフチル)ピリミジン

[0251] [化97]

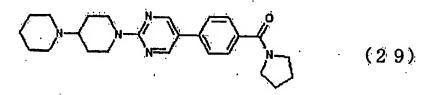


[0252] 化合物24の製造工程で得られた5ーブロモー2ー{4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル}ピリミジンとナフタレンー2ーボロン酸とを反応させて標記化合物を得た。

¹HNMR(300MHz, CDCl₃, δ ppm):1. 40-1. 67(8H, m), 1. 89-2. 01(2 H, m), 2. 50-2. 63(5H, m), 2. 86-2. 98(2H, m), 4. 85-4. 95(2H, m), 7. 43-7. 54(2H, m), 7. 58-7. 65(1H, m), 7. 83-7. 95(4H, m), 8. 67(2H, s);マススペクトル(ESI):373(M+H)

[0253] 化合物29:2-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-[4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル]ピリミジン

[0254] [化98]



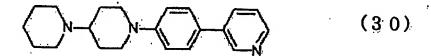
[0255] 化合物24の製造工程で得られた5ープロモー2ー{4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル}ピリミジンと4ー(ピロリジンー1ーカルボニル)フェニルホウ酸とを反応させて標記化合物を得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃, δ ppm):1.38-1.75(9H, m), 1.83-2.04(6

H, m), 2. 46-2. 63(4H, m), 2. 83-2. 97(2H, m), 3. 43-3. 52(2H, m), 3. 62-3. 71(2H, m), 4. 82-4. 93(2H, m), 7. 49(2H, d, J=8. 3Hz), 7. 60(2H, d, J=8. 3Hz), 8. 55(2H, s);マススペクトル(ESI):420(M+H)

[0256] 化合物30:1-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-4-(3-ピリジル)ベンゼン

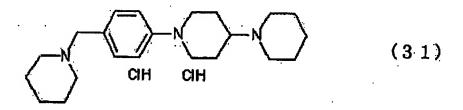
[0257] [化99]



[0258] 4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ープロモベンゼンとピリジン -3-ホウ酸とを反応させて標記の化合物を得た。4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ープロモベンゼンは、実施例24で製造した5ープロモー2-[(4-ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ピリミジンと同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造することができる。
「HNMR(300MHz, CDCl₃, δ ppm):1. 49-2. 04(9H, m), 2. 61-2. 84(8H, m), 3. 83-3. 87(2H, m), 7. 01(2H, d, J=8. 5Hz), 7. 26-7. 34(1H, m), 7. 49(2H, d, J=8. 4Hz), 7. 81-7. 84(1H, m), 8. 51(1H, d, J=3. 8Hz), 8. 81(1H, d, J=2. 3Hz).;マススペクトル(ESI):322(M+H)

[0259] 化合物31:1-(ピペリジン-1-イルメチル)-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペ リジン-1-イル]ベンゼン・2塩酸塩

[0260] [化100]



[0261] 化合物19を水素化リチウムアルミニウムで定法に従って還元することにより得た。

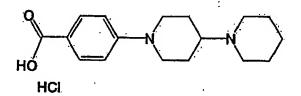
¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆, δ ppm):1. 20-2. 10(16H, m), 2. 10-2

. 30(2H, m), 2. 62-3. 00(6H, m), 3. 10-3. 50(5H, m), 3. 70-4. 42(

2H, m), 7. 03(2H, d, J=8. 8Hz), 7. 40(2H, d, J=8. 8Hz);マススペクトル(ESI):342(M+H)

[0262] 参考例:4-{4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)安息香酸・塩酸塩

[0263] [化101]



[0264] 1)4-[(4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベングニトリルの製造 4-フルオロベングニトリル(3.63g,30mmol)のジメチルスルホキシド溶液(10m L)に炭酸カリウム(4.14g,30mmol)、(4-ピペリジン-1-イル)ピペリジン(6.05g,36mmol)を加え、95℃で3時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、氷水(300mL)に加え撹拌した。生成した不溶物を濾取後、乾燥することにより、表記化合物(6.53g,81%)を得た。

[0265] 2)4-[(4-ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベングニトリル(3.81g, 14 .1mmol)に濃塩酸(10mL)を加え、130℃で3時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を濾取後メタノールークロロホルム(2:1)で洗浄後乾燥することにより、表題化合物(4.23g, 92%)を得た。

[0266] [薬剤の調製]

製剤例1

実施例1の化合物10部、重質酸化マグネシウム15部及び乳糖75部を均一に混合して、 $350\,\mu$ m以下の粉末状又は細粒状の散剤とした。この散剤をカプセル容器に入れてカプセル剤とすることができる。

[0267] 製剤例2

製造例1の化合物45部、澱粉15部、乳糖16部、結晶性セルロース21部、ポリビニルアルコール3部及び蒸留水30部を均一に混合した後、破砕造粒して乾燥し、次いで篩別して直径1410乃至177μmの大きさの顆粒剤とすることができる。

[0268] 製剤例3

製剤例2と同様の方法で顆粒剤を作製した後、この顆粒剤96部に対してステアリン酸カルシウム3部を加えて圧縮成形し直径10mmの錠剤を作製することができる。

[0269] 製剤例4

製剤例2の方法で得られた顆粒剤90部に対して結晶性セルロース10部及びステ アリン酸カルシウム3部を加えて圧縮成形し、直径8mmの錠剤とした後、これにシロ ップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製することがで きる。

実施例2

[0270] [薬理試験]

本発明の一般式(I)で表されるピペリジン誘導体を含有するヒスタミンH3受容体アンタゴニストについて医薬としての有用性は、下記の薬理試験例において証明された。

薬理試験例1(ヒスタミンアナログ結合阻害試験)

ヒトヒスタミンH3受容体をコードするcDNA配列[国際特許出願WO00/39164号明細書参照]を、発現ベクターpCR2. 1、pEF1x(インビトロジェン社製)及びpCIーneo(プロメガ社製)にクローニングした。得られた発現ベクターをカチオン性脂質法[プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステーツ・オブ・アメリカ(Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America)、84巻、7413頁(1987年)参照]を用いて宿主細胞、HEK293及びCHO-K1(アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション)にトランスフェクトし、ヒスタミンH3受容体発現細胞を得た。

[0271] ヒスタミンH3受容体を発現させた細胞から調製した膜標品を被検化合物及び20,000cpmの[³H]N³-methylhistamine(NEN社製)とともに、アッセイ緩衝液(50 mM Tris緩衝液、pH7.4)中で25℃、2時間インキュベーションした後、グラスフィルターGF/Cにて濾過した。50mM Tris緩衝液、pH7.4にて洗浄後、グラスフィルター上の放射活性を求めた。非特異的結合は10μ M thioperamide(SIGAM社製)存在下で測定し、特異的N³-methylhistamine結合に対する被験化合物の50%阻害濃度(IC。値)を求めた[モレキュラー・ファーマコロジー(Molecular

Pharmacology)、55巻、1101頁(1999年)参照]。

薬理試験例2(ヒスタミンアナログ結合阻害試験)

ヒスタミン3受容体を発現させた細胞から調製した膜標品を被検化合物、20nMのRーmethylhistamine (ヒスタミンアナログ、シグマ社製)、10mM GDP (グアニンヌクレオチドニリン酸、シグマ社製)、200pM [35 S] GTP γ S (グアニンヌクレオチド三リン酸アナログ、アマシャム社製)、SPA 樹脂 (Wheatgerm agglutinin SPA beads、アマシャム社製)とともに、アッセイ緩衝液(50mMトリス緩衝液、100mM NaCl,5mM MgCl $_2$,pH7. 4) 中で96ウェルオプティプレート (パッカード社) において、25°C、3時間インキュベーションし、3,000rpmで遠心後、トップカウント (パッカード社)にて活性を求めた。非特異的結合は10 μ M GTP γ S (シグマ社製) 存在下で測定し、特異的 [35 S] GTP γ S 結合に対する被験化合物の50 % 阻害濃度 (IC $_{50}$ 値)を求めた [ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (British Journal of Pharmacology)、135巻、383頁 (2002年) 参照]。

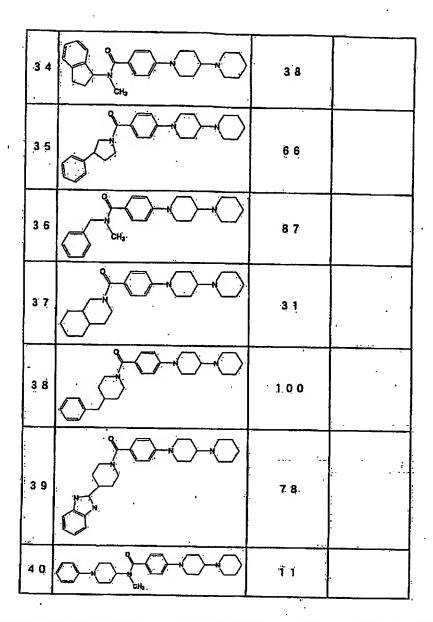
また、薬理試験例1及び2の結果を、表6に示す。

[0272] [表6]

	化合物	GTP & S ICSO	Binding IC50
1			1 9
2	Ht-10-10-10-10-10-10-10-10-10-10-10-10-10-		200
3		•	29
4	○-○-},○-○- ○	ı	18
.5		·	3 6
6	0-0-20-0-0		1 4.
:7		1, 1	7, 5
8			1] 4]
9	00000		3].
1.0	002000		7 9 [.]
11			230

	<u> </u>		
1 2,		8 7	
1 3		19	·
1 4.		6 4	
1 5	\$_\^\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	9. 2	,
1 6		1 6	·
17		2 6	
18	0-0-0-C	2.4	
1.9			420
20	H _C C-N_CH_CH_CH_CH_CH_CH_CH_CH_CH_CH_CH_CH_CH_	:	660
2.1	",c-1\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\		2400
2 2	1,5C-1, C11,5		180

2 3			670
2 4		,	6 1
2 5			1 6 Q
2 6		,	2200
2.7			1. 7 0 0
2 8			1700 ,
2 9		•	96
3 0			. 70
3 1	aH aH		3.1
· 3 .2·		6.7	· · ·
3 3		4 2	



[0273] 結果からも明かなように、ピペリジン誘導体は、ヒスタミンH3受容体に対するN゚ーm ethylhistamine(ヒスタミンアナログ)の結合を強力に阻害した。

産業上の利用可能性

[0274] 本発明の新規ピペリジン誘導体は、ヒスタミンH3受容体発現細胞へのNα-meth ylhistamine(ヒスタミンアナログ)の結合を著しく阻害し、ヒスタミンH3受容体アンタ ゴニスト又はインバースアンタゴニストとして有効に作用し、R-α-methylhistami ne(選択的アゴニスト)のin vitroでの作用を著しく阻害し、肥満症、糖尿病、ホルモン 分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝等の代謝系疾患や、例えば狭心症、急性・うっ

血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、睡眠障害や睡眠障害を伴う各種疾患、例えば特発性過眠症、反復性過眠症、真性過眠症、ナルコレプシー、睡眠時周期性四肢運動障害、睡眠時無呼吸症候群、概日リズム障害、慢性疲労症候群、レム睡眠障害、老齢者不眠、夜勤勤労者睡眠不衛生、特発性不眠症、反復性不眠症、真性不眠症、電解質異常等の循環器系疾患や、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、アルツハイマー氏病、パーキンソン病、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、てんかん、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患の予防又は治療剤として有効である。

請求の範囲

[1] 一般式(I) [化1]

$$\begin{array}{c|c}
R^1 & R^2 \\
\hline
 & X^3
\end{array}$$
(1)

[式(I)中、 X^1 及び X^2 は独立して窒素原子又はCHを示し、 X^3 は O_s ー(CH_2) を示し(ここで、sはO又は1を示し、mは(m+s)がO又は1~4となる整数を示す。)、Yは、一般式(II)

[化2]

$$-(0)\frac{1}{j}L_{1}\begin{pmatrix}0\\C\\k\end{pmatrix}M\end{pmatrix}_{1}Q_{1}$$
(11)

(式(II)中、j、k又はlは、独立して0又は1を示し、 L_1 はC1~C4の低級アルキレン基又は単結合を示し、Mは酸素原子又は一般式(III)

[化3]

$$\begin{array}{c} \mathbf{R^0} \\ \downarrow \\ -\mathbf{N} \end{array} \tag{111}$$

(式(III)中、 R^0 は、水素原子又は $C1\sim C4$ の低級アルキル基を示す。)で表される基

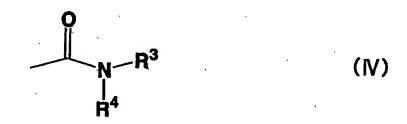
を示し、Q₁は、未置換、又は、シアノ基、水酸基、低級アルキル基(該低級アルキル基は、さらに水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、アリール基、又はヘテロアリールで置換されていてもよい。)、シクロアルキル基、低級アルコキシ基(該低級アルコキシ基は、さらにハロゲン原子で置換されていてもよい。)、ハロゲン原子、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、シクロアルキルイミノカルバモイル基、ラクタム環、トリフルオロメチル基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及びアルカノイル基からなる群より選択される置換基を有する、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、縮合していてもよいC3~C9シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、又は縮合していてもよい3員~8員のヘテロ環基(該ヘテロ環基内に、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1~3有していてもよい。)を示す(但し、

- 1) Yがアルコキシカルボニル基である場合、又は
- 2)上記一般式(II)で表されるYが、式(II-1)

$$-L$$
, $-O-Q$, (II-1)

(式(II-1)中、L₁及びQ₁は式(II)におけるL₁及びQ₂と同義の基を示す。)で表される基を示す場合を除く。)。)で表される基を示し、R¹及びR²は、独立して水素原子、ハロゲン原子、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、低級アルコキシ基、又は2若しくは3のフッ素原子で置換されたアセチル基を示す。]で表される化合物(但し、1-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ー4-(7-カルバモイル-1H-ベンプイミダブールー2-イル)ベンゼン、1-{4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー2-イル)ベンゼン及び1-{4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル}ー4-(5-シアノー6-オキソーピリジン-2-イル)ベンゼンを除く。)又はその薬学的に許容される塩。

- [2] 一般式(I)中、R¹及びR²が水素原子を示し、X³におけるmが1~3のいずれかの整数を示し、sが0を示すことを特徴とする請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [3] 一般式(II)で表されるYが、一般式(IV) [化4]



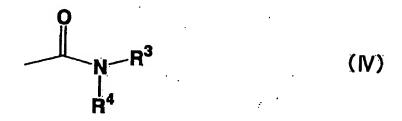
で表される基を示し、一般式(IV)中、 R^3 が水素原子又は低級アルキル基を示し、 R^4 が、一般式(V)

· [化5]

$$(CH_2)_n$$
 NR^5
 (V)

[式(V)中、R⁵は、水素原子、低級アルキル基、C3~C8のシクロアルキル基、アラルキル基、又はヘテロアリール基を示し、nは、0又は1~4のいずれかの整数を示す。] で表される基を示すことを特徴とする請求項1又は2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[4] 一般式(II)で表されるYが、一般式(IV) [化6]



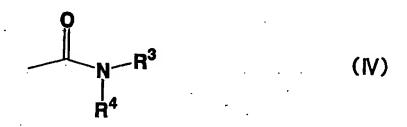
で表される基を示し、一般式(IV)中、 R^3 が水素原子又は低級アルキル基を示し、 R^4 が、一般式(VI)

$$-(CH_2)_{q}-A$$
 (VI)

[式(VI)中、Aは、アリール基、ヘテロアリール基、C4~C7のシクロアルキル基とアリ

ール基の縮合双環基、又はC4~C7のシクロアルキル基とヘテロアリール基の縮合 双環基を示し、qは、0又は1~3のいずれかの整数を示す。]で表される基を示すこと を特徴とする請求項1又は2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[5] 一般式(II)で表されるYが、一般式(IV) [化7]



で表される基を示し、一般式(IV)中、R³及びR⁴が、互いに結合する窒素原子と一体となった窒素含有ヘテロシクロ環基を示すことを特徴とする請求項1又は2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

- [6] 窒素含有ヘテロシクロ環基が、ピペリジニル基、ピロリジニル基、アゼチジニル基、ホモピペリジニル基、若しくはヘプタメチレンイミニル基の単環基、又はこれらの単環と C4~C7のシクロアルキル基、フェニル基若しくはピリジル基との双環基であることを 特徴とする請求項5記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [7] X¹及びX²が、同時にCH₂を示し、又はいずれか一方が窒素原子を示すことを特徴と する請求項3~6のいずれか記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [8] 一般式(II)で表されるYが、未置換、又は、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基及びハロゲン原子からなる群より選択される1又は2の置換基を環内に有する、アリール基又は5員若しくは6員のヘテロアリール基(該ヘテロアリール基は、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1~3有する。)を示すことを特徴とする請求項1又は2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [9] X¹及びX²が、同時に窒素原子を示すことを特徴とする請求項8記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [10] 一般式(I)で表されるピペリジン誘導体化合物が、NーメチルーNー(1ーメチルピペ

リジンー4ーイル)ー4ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(1)、

N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ペンズアミド(2)、

NーメチルーNー(1ーシクロブチルピペリジン-4ーイル)-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(3)、

NーメチルーNー(1-シクロペンチルピペリジンー4-イル)-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジンー1-イル]ベンズアミド(4)、

N-メチル-N-(1-シクロヘキシルメチルピペリジン-4-イル)-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(6)、

N-メチル-N-[(3R)-1-シクロペンチルピロリジン-3-イル)]-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(7)、

N-メチル-N-[(3S)-1-シクロペンチルピロリジン-3-イル)]-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(8)、

N-メチル-N-[(3R)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)]-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(9)、

N-メチル-N-[(3R)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)]-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(10)、

N-(ピリジン-4-イル)-4-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩(11)、

2-{4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベングイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン(12)

1-{4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベングイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン(13)

1-{4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベングイル-4-フェニルピペ ラジン(14) NーメチルーNー[1ー(ピリミジンー2ーイル)ピペリジンー4ーイル]ー4ー[4ー(ピペリ ジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(15)、

NーメチルーNー(チオフェンー2ーイル)メチルー4ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ベンズアミド(16)、

NーメチルーNーフェネチルー4ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル] ベンズアミド(17)、

 $1-\{4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンゾイル-3-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン(18)$

4-{4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベングイルピペリジン-1-イル(19)

N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(20)、

N-メチルーN-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-[4-(アゼチジン<math>-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(21)、

N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル〕ピリジン-2-カルボキサミド(22)、

N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-[4-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ベンズアミド(23)、

- 2-[(4-ピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル]-5-(3-ピリジル) ピリミジン (25)、
- 2-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピリミジン(26)、
- 2-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-(3, 5-ジクロロフェニル)ピリミジン(27)、
- 2-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-(2-ナフチル)ピリミジン (28)、

- 2-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-5-[4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル]ピリミジン(29)、
- 1-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-4-(3-ピリジル)ベンゼン(30)、
- 1ー(ピペリジンー1ーイルメチル)ー4ー[4ー(ピペリジンー1ーイル)ピペリジンー1ーイル]ペンゼン(31)であることを特徴とする請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [11] 請求項1~10のいずれか記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とするヒスタミンH3アンタゴニスト又はインバースアゴニスト。
- [12] 請求項1~10のいずれか記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする、肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝等の代謝系疾患、狭心症、急性・うっ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、睡眠障害や睡眠障害を伴う各種疾患、例えば特発性過眠症、反復性過眠症、真性過眠症、ナルコレプシー、睡眠時周期性四肢運動障害、睡眠時無呼吸症候群、概日リズム障害、慢性疲労症候群、レム睡眠障害、老齢者不眠、夜勤勤労者睡眠不衛生、特発性不眠症、反復性不眠症、真性不眠症、電解質異常等の循環器系疾患、過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、アルツハイマー氏病、パーキンソン病、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、てんかん、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患の予防剤又は治療剤。
- [13] 一般式(Ia) [化8]

$$\begin{array}{c|c}
R^1 & R^2 \\
\hline
 & X^1 & N
\end{array}$$
(1a)

[式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 及び R^2 は、上記一般式(I)における X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 及び R^2 とそれぞれ同義の基を示し、 L^1 は脱離基を示す。]で表される化合物と、一般式(IIa)

$$Met-Y^{1p}$$
 (IIa)

[式中、Metは、金属原子含有原子団を示し、Y¹な、上記一般式(II) [化9]

$$-(0) \frac{1}{l} L_{1} \begin{pmatrix} Q \\ C \end{pmatrix}_{k} \begin{pmatrix} M \end{pmatrix}_{1} Q_{1}$$
 (11)

で表されるYと同義の基、又はそれらの置換基に含まれるアミノ酸、水酸基、カルボキシル基等において保護基を有する基を示す。]で表される化合物とを触媒存在下、 反応させ、一般式(Ib)

[化10]

$$Y^{1p} \xrightarrow{ X^2} X^2$$
 (1b)

[式中、 X^1 、 X^2 , X^3 、 R^1 及び R^2 は、一般式(Ia) における X^1 、 X^2 , X^3 、 R^1 及び R^2 とそれぞれ同じ基を示し、 Y^{1p} は、一般式(IIa) における Y^{1p} と同じ基を示す。]で表される化合物とし、必要に応じて、 Y^{1p} における官能基の保護基の除去又は変換を行うことを特徴とする、一般式(I-1)

[化11]

$$\begin{array}{c|c}
R^1 & R^2 \\
\hline
 & X^3 \\
\hline
 & X^2
\end{array}$$

$$(1-1)$$

[式中、 X^1 、 X^2 , X^3 、 R^1 及び R^2 は、一般式(Ib)における X^1 、 X^2 , X^3 、 R^1 及び R^2 と同じ基を示し、Yは一般式(Ib)における Y^{1p} において官能基の保護基を除去又は変換した基を示す。]で表される化合物の製造方法。

[14] 一般式(Ic)

[化12]

$$Y^{1p}$$
 X^{1}
 X^{2}
(1c)

[式中、 X^1 及び X^2 は、上記一般式(I)における X^1 及び X^2 とそれぞれ同義の基を示し、 Y^{1p} は上記一般式(II)で表されるYと同義の基、又はそれらの置換基に含まれるアミノ酸、水酸基、カルボキシル基等の保護基を有する基を示し、 L^2 は脱離基を示す。]で表される化合物と、式(Id)

[化13]

[式中、 R^1 、 R^2 及び X^3 は、上記一般式(I)における R^1 、 R^2 及び X^3 とそれぞれ同義の基を示す。]で表される化合物とを塩基性条件下又は触媒存在下で反応させ、一般式(Ie)

[/L14]

$$Y^{1p} \xrightarrow{ \begin{array}{c} X^1 \\ X^2 \end{array}} X^2$$
 (1e)

[式中、 X^1 、 X^2 及び Y^{1p} は、一般式(Ic)における X^1 、 X^2 及び Y^{1p} とそれぞれ同じ基を示し、 X^3 、 R^1 及び R^2 は、一般式(Id)における X^3 、 R^1 及び R^2 とそれぞれ同じ基を示す。] で表される化合物とし、必要に応じて、 Y^{1p} における官能基の保護基の除去又は変換を行うことを特徴とする、一般式(I-2)

[化15]

$$\begin{array}{c|c}
R^1 & R^2 \\
\hline
 & X^3 \\
\hline
 & X^2
\end{array}$$

$$(1-2)$$

[式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 及び R^2 は、一般式(Ie)における X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 及び R^2 とそれぞれ同じ基を示し、Yは、一般式(Ie)における Y^{1p} において官能基の保護基を除去又は変換した基を示す。]で表される化合物の製造方法。

[15] 一般式(If)

[化16]

$$\begin{array}{c|c}
R^1 & R^2 \\
\hline
 & X^1 & N \\
\hline
 & X^2
\end{array}$$
(1f)

[式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 及び R^2 は、上記一般式(I)における X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 及び R^2 とそれぞれ同義の基を示し、Metは金属原子含有原子団を示す。]で表される化合物と、

一般式(IIb)

$$Y^{Ip}-L^2$$
 (IIb)

[式中、 Y^{IP} は、上記一般式(II)で示されるYと同義の基、Yはそれらの置換基に含まれるYと可能、水酸基、カルボキシル基等の保護基を有する基を示し、 L^{2} は一般的な脱離基を示す。]で表される化合物とを反応させ、一般式(Ig)

[化17]

$$Y^{1p} = X^{1} \times X^{2}$$

$$(1g)$$

[式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 及び R^2 は、一般式(If)における X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 及び R^2 とそれぞれ同じ基を示し、 Y^{1p} は、一般式(IIb)における Y^{1p} と同じ基を示す。]で表される化合物とし、必要に応じて Y^{1p} における官能基の保護基の除去又は変換を行うことを特徴とする、一般式(I-3)

[化18]

$$\begin{array}{c|c}
R^1 & R^2 \\
\hline
 & X^3 \\
\hline
 & X^2
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
X^1 & X^3 \\
\hline
 & X^2
\end{array}$$

[式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 及び R^2 は、一般式(Ig)における X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 及び R^2 とそれぞれ同じ基を示し、Yは、一般式(Ig)における Y^{1p} において官能基の保護基を除去又

は変換した基を示す。〕で表される化合物を製造する方法。

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

efects in the images include but are not limited to the items checked:	
☐ BLACK BORDERS	
☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES	
☐ FADED TEXT OR DRAWING	
☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING	
☐ SKEWED/SLANTED IMAGES	
☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS	
☐ GRAY SCALE DOCUMENTS	
LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT	
☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY	

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.